

616-033
1717

современная медицина



АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

А. В. Папаян
Л. Ю. Жукова



 **ПИТЕР®**

А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова
АНЕМИИ У ДЕТЕЙ
Руководство для врачей

Серия «Современная медицина»

Главный редактор
 Заведующий редакцией
 Редактор
 Художественный редактор
 Корректор
 Дизайн и верстка

В. В. Усманов
П. В. Алесов
Т. П. Ульянова
В. Б. Шимкевич
Т. В. Дудова
Е. Ю. Паллей

Рецензент:

Главный педиатр Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой детских болезней № 1 СПбГПМА, профессор Л. В. Эрман.

ББК 57.33я7+54.11я7 УДК 616.155.194(075)

Папаян А. В., Жукова Л. Ю.

П17 Анемии у детей: руководство для врачей. — СПб: Питер, 2001. — 384 с. — (Серия «Современная медицина»), ISBN 5-272-00364-0

• В руководстве подробно описаны анемии различного генеза. Приведены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике, лечении и профилактике анемий у детей. Дана общая характеристика гемо- и эритропоэза. Описаны особенности периферической крови в возрастном аспекте, лабораторного обследования и чтения эритроцитарных параметров автоматического анализа крови.

Для педиатров, гематологов, врачей общей практики и студентов старших курсов медицинских вузов.

© Папаян А. В., Жукова Л. Ю., 2001

© Серия, оформление, Издательский дом «Питер», 2001

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав

ISBN 5-272-00364-0

Лицензия ИД № 01940 от 05.06.2000.

Налоговая льгота - общероссийский классификатор продукции

ОК. 005-93, том 2; 95 3000 - книги и брошюры.

Подписано к печати 18.12.2000 г. Формат 84x108 1/32 - 100 - 16. Тираж 4000 экз. Заказ № 941.

ЗАО «Питер Бук». 196105, Санкт-Петербург, ул. Благодатная, 67.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ГИПК «Лениздат» (типография им. Володарского) Министерства РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. 191023, Санкт-Петербург, наб. р. Фонтанки, 59.

Выдающемуся ученому,
основоположнику отечественной детской гематологии,
академику Академии Медицинских Наук
Александру Федоровичу Туру
от благодарных учеников.

Оглавление

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	10
---------------------------------	----

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	12
------------------	----

Глава 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОПОЭЗА. ЭРИТРОПОЭЗ. МОРФОЛОГИЯ, КИНЕТИКА, ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ.....	13
--	----

Эритропоэз.....	19
-----------------	----

Структура, функции, особенности биосинтеза и типы гемоглобина.....	27
---	----

Изменения гемоглобинов при патологии.....	32
---	----

Глава 2

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ.....	33
--	----

Глава 3

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АНЕМИЯХ. КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ.....	45
---	----

Лабораторное обследование.....	49
Морфологические особенности эритроцитов.....	56
Глава 4	
ЭРИТРОЦИТАРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ АВТОМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ.....	67
Глава 5	
АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С КРОВОПОТЕРЕЙ (ПОСТГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ).....	73
Острая постгеморрагическая анемия.....	73
Диагноз.....	77
Хроническая постгеморрагическая анемия.....	83
Глава 6	
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ.....	89
Глава 7	
АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ИЛИ УТИЛИЗАЦИИ ПОРФИРИНОВ (СИДЕРОАХРЕСТИЧЕСКИЕ, СИДЕРОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ).....	127
Глава 8	
ВИТАМИН В.-ДЕФИЦИТНЫЕ АНЕМИИ.....	139
Глава 9	
АНЕМИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ СИНТЕЗА ДНК И РНК (МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ).....	141

Витамин В ₁₂ -дефицитные анемии.....	144
Фолиеводефицитные анемии.....	159
Глава 10	
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	177
Глава 11	
АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	185
Глава 12	
ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	233
Структура гемолитических анемий.....	233
Наследственные гемолитические анемии.....	242
Приобретённые гемолитические анемии.....	295
Иммунные гемолитические анемии (ИГА).....	297
Глава 13	
АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ.....	343
Глава 14	
СИМПТОМАТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ.....	351
Глава 15	
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АНЕМИЙ.....	359
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	371
ОБ АВТОРАХ.....	388

Список принятых сокращений

АА	—	апластическая анемия
АБД		анемия Блекфена — Дайемонда
АГА	—	аутоиммунная гемолитическая анемия
АД	—	артериальное давление
АТФ		аденозинтрифосфорная кислота
БОЕ-Э	—	бурстообразующая единица эритроидных клеток
ВДА	—	врождённая дизэритропоэтическая анемия
ВФ	—	внутренний фактор
ГБН	—	гемолитическая болезнь новорожденных
Г-КСФ		гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	—	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГФИ		глюкозофосфатизомераза
Г-6-ФД		глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГУС	—	гемолитико-уремический синдром
ДВС		диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДГБ	—	диглюкуронид билирубина
ДНК		дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖДА	—	железодефицитная анемия
ЖКТ		желудочно-кишечный тракт
ИГА	—	иммунная гемолитическая анемия
ИЛ	—	интерлейкин
ИПР	—	индекс продукции ретикулоцитов

КОЕТЭ	—	колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов
КОЕ-Э	—	колониеобразующая единица эритроцитов
МГБ	—	моноглюкуронид билирубина
МДС	—	миелодиспластический синдром
НАД-Н	—	восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
НАДФН	—	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОПН	—	острая почечная недостаточность
ОТС	—	острый торакальный синдром
ОЦК	—	объём циркулирующей крови
ПНГ	—	пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПСК	—	полипотентная стволовая клетка^
РИ	—	ретикулоцитарный индекс
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
СКА		серповидно-клеточная анемия
СОД	—	супероксиддисмутаза
ТК	—	транскобаламин
ТКМ	—	трансплантация костного мозга
6-ФГД	—	6-фосфоглюконатдегидрогеназа
ФСК	—	фактор стволовых клеток
Ф-6-Ф	—	фруктозо-6-фосфат
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЦВД	—	центральное венозное давление
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦП	—	цветовой показатель
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭК	—	эндотелиальная клетка
ЭМОЛТ	—	эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами

«Кровь, надо знать,
совсем особый сок»
(И. Гете, «Фауст»)

Предисловие

Некоторые формы анемий представляют непосредственную угрозу жизни или неизбежно связаны с отставанием детей в физическом, а иногда и в умственном развитии. За последние годы накоплен богатый клинический опыт, разработаны наиболее приемлемые и доступные методы диагностики анемий, для подавляющего большинства заболеваний найден молекулярный дефект, уточнен патогенез. Это позволило авторам руководства предложить врачам четко сформулированные диагностические критерии, алгоритм диагностики, схему терапии. В настоящее время происходит активное внедрение в широкую врачебную практику гематологических анализаторов. Отдельная глава монографии, посвященная эритроцитарным параметрам автоматического анализа крови, представляет большой практический интерес. Наличие в руководстве нормативов и схем терапии с указанием доз препаратов позволяет использовать издание как справочное.

*Зав. кафедрой детских болезней №1 СПбГПМА
профессор Л. В. Эрман*

Общая характеристика гемопоза. Эритропоз. Морфология, кинетика, функции эритроцитов

Кроветворная ткань формируется уже на ранних этапах эмбриогенеза человека. Начинается кроветворение в желточном мешке на 3-й неделе развития человеческого эмбриона. На этом этапе кроветворение сводится в основном к эритропозу. Образование первичных эритробластов происходит внутри сосудов желточного мешка. Примитивные эритробласты — это ядросодержащие округлые клетки больших размеров. К концу 6-й недели внутриутробного развития в кровеносном русле имеются первичные эритроциты, утратившие ядро. В желточном мешке эмбриона содержатся полипотентные стволовые клетки, дающие начало всем росткам кроветворения, однако на этом этапе отмечается односторонняя направленность дифференцировки стволовых клеток в сторону эритропоза. На 4-5-й неделе желточный мешок подвергается атрофии и кроветворение в нем прекращается.

На 3-4-й неделе эмбриогенеза происходит закладка печени, которая к 5—6-й неделе становится центром кроветворения. Первыми элементами, продуцируемыми печенью, яв-

ляются первичные эритробласты (мегалобласты), которые превращаются в первичные эритроциты (мегалоциты). На 2-3-м месяце внутриутробного развития уже начинают образовываться вторичные эритробласты, постепенно замещая примитивные элементы. В период печеночного кроветворения основную массу составляют эритроидные клетки, но уже на 8-10-й неделе внутриутробного развития определяются предшественники гранулоцитов. Кроветворение в печени достигает максимума к 18-20-й неделе внутриутробного развития и в дальнейшем, как правило, совсем прекращается к концу внутриутробного периода.

В конце 3-го месяца жизни эмбриона закладываются селезенка и костный мозг. В селезенке кроветворение начинается с 12-й недели: образуются эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты. С 20-й недели начинается интенсивный лимфопоэз, который продолжается в течение всей жизни человека. Селезенка утрачивает функции универсального органа кроветворения и начинает продуцировать В-лимфоциты, синтезирующие глобулины. В лимфопоэзе также важна роль тимуса, в строме которого на 9—10-й неделе уже обнаруживаются первые лимфоциты. Тимус предопределяет дифференцировку Т-лимфоцитов. Развитие лимфатической периферической ткани начинается в начале 4-го месяца внутриутробной жизни. На ранней стадии в первых лимфатических узлах происходит миелопоэз, который быстро сменяется лимфопоэзом.

В костном мозге гемопоэтические очаги появляются с 13-14-й недели внутриутробного развития в диафизах бедренных и плечевых костей. К 15-й неделе в этих локусах отмечается обилие юных форм грануло-, эритро- и мегакариоцитов. С самых ранних этапов функционирования костный мозг содержит полипотентные стволовые клетки, способные продуцировать лимфоидные и миелоидные элементы. По мере развития костного скелета очаги кроветворения перемещаются в плоские губчатые кости.

К моменту рождения доношенного ребенка кроветворение осуществляется в костном мозге, где образуются конечные зрелые форменные элементы (эритроциты, тромбоци-

ты, гранулоциты), и в лимфоидной ткани, представленной тимусом, селезенкой, лимфатическими узлами, в том числе пейеровыми бляшками, солитарными фолликулами, где образуются лимфоциты. Костный мозг новорожденного ребенка составляет 1,4 % его массы [Мазурин А. В., Воронцов И. М., 1985] и заполняет полости практически всех трубчатых костей. В процессе дальнейшего роста ребенка масса костного мозга увеличивается и у взрослого человека составляет около 1,4 кг, однако происходит постепенное замещение костного мозга в трубчатых костях жировой тканью так, что в 12—14 лет он исчезает из диафизов, а в возрасте 20-25 лет — из эпифизов трубчатых костей. В плоских костях костный мозг сохраняется в течение всей жизни. Установлено, что костный мозг ежедневно производит около 2×10^{10} эритроцитов, 45×10^9 нейтрофилов, 10^9 моноцитов, 175×10^9 тромбоцитов. Время дифференцировки и созревания клеток в эритроидном ряду, включающем 10-12 делений, составляет около 12 сут; в гранулоцитарном, включающем 15—20 делений, — 13-14 сут. Время циркуляции клеток различно: эритроциты находятся в кровяном русле 120 сут, тромбоциты — 10 сут, а нейтрофилы — около 10 ч. Отличаются и резервные объемы клеток в костном мозге: зрелых нейтрофилов содержится в 10 раз больше, чем в кровяном русле, ретикулоцитов имеется трехдневный запас.

Процесс кроветворения, согласно умеренно унитарной теории, представлен в схеме кроветворения И. Л. Черткова и А. И. Воробьева (1973, 1981), где гемопоэз рассматривается как серия последовательных клеточных дифференцировок, происходящих первоначально из начальной единой стволовой клетки (схема 1). В зависимости от вида образующихся конечных форменных элементов все клетки кроветворной ткани делятся «по вертикали» на кроветворные ростки. В костном мозге существуют эритроидный, миелоидный (гранулоцитарный) и мегакариоцитарный ростки, производящие соответствующие клетки. По степени дифференцированности «по горизонтали» клетки костного мозга делят на шесть классов:

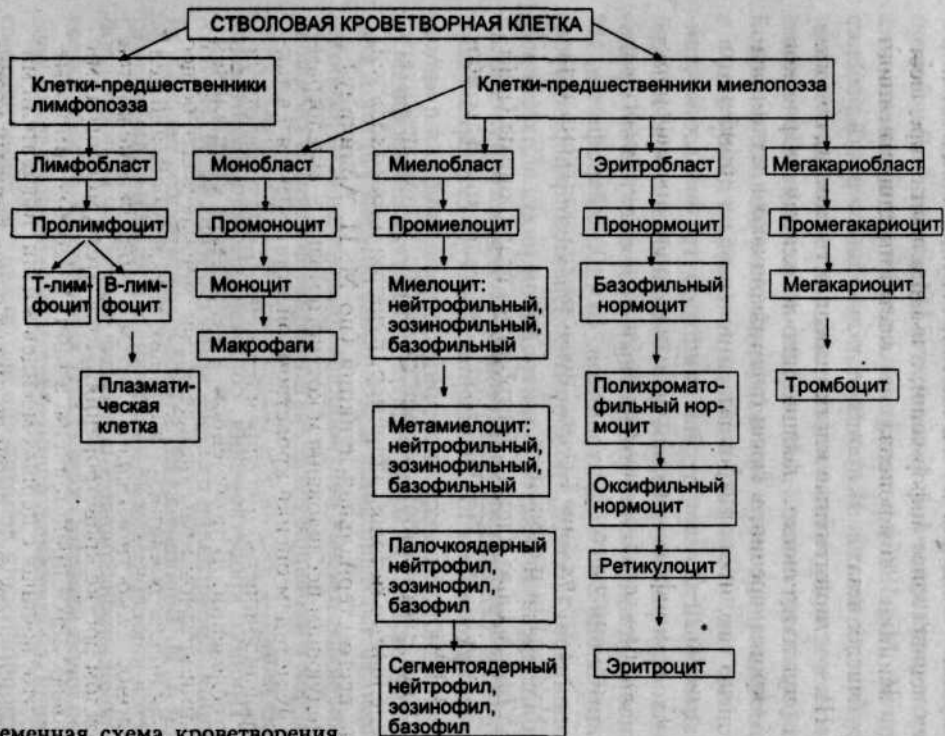


Схема 1. Современная схема кроветворения.

- I — полипотентные клетки-предшественники (стволовые клетки);
- II — частично детерминированные клетки-предшественники, включает в себя клетки, несущие более ограниченный запас информации, а именно: клетки-предшественники лимфопоэза и клетки-предшественники миелопоэза;
- III — унипотентные клетки-предшественники, поэтин-чувствительные, дающие начало одному из ростков кроветворения, в связи с чем различают клетки-предшественники эритропоэза, миелопоэза и тромбоцитопоэза;
- IV — морфологически распознаваемые пролиферирующие клетки, имеющие определенные морфологические признаки;
- V — созревающие клетки, представленные всеми переходными формами;
- VI — зрелые клетки: эритроциты, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты), тромбоциты.

Для оценки состояния кроветворной ткани существуют определенные методы, например, пункция плоских костей, чаще всего стерральная пункция (по М. И. Аринкину) с последующим исследованием костного мозга — миелограммой. К методам оценки кроветворной ткани относятся также трепанобиопсия, пункция и биопсия лимфатических узлов, селезенки. В полученном в результате стеральной пункции костном мозге определяется, прежде всего, общее содержание всех клеток — клеточность (ядерность или целюлярность) костного мозга и затем — содержание клеток в каждом ростке кроветворения. Показатели миелограммы здоровых детей представлены в табл. 1. Необходимо отметить, что, начиная с первых месяцев жизни, показатели миелограммы здоровых детей не имеют существенных возрастных отличий. Одной из главных возрастных особенностей миелограммы ребенка является более высокое, по сравнению со взрослыми, содержание лимфоцитов, что объясняется повышенным их содержанием в крови детей до 5-6 летнего возраста.

Таблица 1

Показатели миелограммы здоровых детей 1—14 лет
[Паписова Д. Г., 1978]

Клетки	Данные (%)
Бласты	0-5
Промиелоциты	0,8
Миелоциты	2,6-12,0
Метамиелоциты	4,6-17,2
Палочкоядерные	6,8-33
Сегментоядерные	5,2-18,2
<i>Всего клеток нейтрофильного ряда</i>	<i>36,0-66,0</i>
Миелоциты эозинофильные	0,2-3,0
Метамиелоциты эозинофильные	0,2-3,0
Эозинофилы палочкоядерные	0,0-4,0
Эозинофилы	0,0-3,2
<i>Всего клеток эозинофильного ряда</i>	<i>0,5-12,6</i>
Миелоциты базофильные	0,0-0,2
Базофилы	0,0-1,6
<i>Всего клеток базофильного ряда</i>	<i>0,0-1,8</i>
Лимфоциты	11,8-33,4
Моноциты	0,0-7,8
Плазматические клетки	0,0-2,4
Эритробласты	0,0-2,0
Нормоциты базофильные	0,2-4,8
Нормоциты полихроматофильные	6,4-24,0
Нормоциты оксифильные	0,2-1,6
<i>Всего клеток эритроидного ряда</i>	<i>10,0-26,0</i>
<i>Всего ядерных миеелокариоцитов</i>	<i>eo-fOOxlO⁹^</i>
<i>Мегакариоциты</i>	<i>40-200xl(fh</i>

Эритропоэз

Эритроидные клетки человека состоят из следующих классов:

- I — родоначальная стволовая кроветворная клетка;
- II — клетка-предшественница миелопоэза;
- III — унипотентные клетки-предшественники эритропоэза, поэтинчувствительные;
- IV — эритробласты;
- V — созревающие клетки: пронормоцит; нормоцит базофильный, полихроматофильный, оксифильный, ретикулоцит;
- VI — эритроцит.

В настоящее время выделена целая группа клеток-предшественниц эритропоэза, различающихся по своей чувствительности к эритропоэтину и по активности участия в эритропоэзе в разные периоды жизни.

Клетками-предшественницами эритропоэза являются бурстообразующая (бурсты — большие колонии) эритроидная единица БОЕ-Э — зрелая и незрелая, а также смешанная гранулоцитарно-эритроцитарная клетка-предшественница — КОЕ-ГЭ. Молодые клетки-предшественницы эритропоэза характеризуются очень медленным начальным ростом при культивировании. Для их пролиферации в культурах не нужен эритропоэтин, но обязательно присутствие других стимуляторов пролиферации и созревания — гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и фактора стволовых клеток (ФСК), которые продуцируются местно в стромальном микроокружении костного мозга и могут быть специфически усилены интерлейкином-3 (ИЛ-3), секретлируемым активированными Т-лимфоцитами. Возникающие в результате деления более дифференцированные клетки-предшественницы эритропоэза постепенно утрачивают чувствительность к этому фактору и приобретают чувствительность к эритропоэтину.

Эритропоэтин является важным фактором, участвующим в регуляции эритропоэза, — это гормон гликопротеиновой природы (молекулярная масса 30 400 дальтон, содержит сиаловую кислоту). Основное количество эритропоэтина

(90 %) образуется в почках (синтезируется клетками юкстагломерулярного аппарата и эпителиальными клетками почечных клубочков). Почки продуцируют проэритропоэтин, лишенный специфической активности. Прозритропоэтин поступает в плазму, где под влиянием специфического фермента — эритрогенина превращается в активный эритропоэтин. Часть эритропоэтина плазмы имеет внепочечное происхождение — синтезируется гепатоцитами и печеночными фибробластоподобными клетками. У здоровых людей уровень эритропоэтина в плазме варьирует в пределах 0,01—0,03 МЕ/мкл, повышаясь в 100—1000 раз при возникновении гипоксии любого генеза. Эритропоэтин регулирует интенсивность пролиферации и обеспечивает дифференциацию стволовых клеток в сторону эритропоэза, влияет на процесс развития эритроидных клеток (ускоряет построение гемоглобина, способствует освобождению ретикулоцитов из костного мозга). Максимальной чувствительностью к эритропоэтину обладают наиболее дифференцированные клетки-предшественницы эритропоэза (начиная со стадии КОЕ-Э), полностью утратившие чувствительность к ФСК и ГМ-КСФ активности.

Существуют и другие регуляторы эритропоэза, в частности, стимулирующим продукцию эритроцитов действием обладают андрогены, благодаря способности повышать биосинтез эритропоэтина и, возможно, путем непосредственного воздействия на клетки-предшественники в костном мозге (противоположное действие на эритропоэз оказывают эстрогены, по-видимому, вследствие подавления образования эритропоэтина). Регулирующее влияние на эритропоэз оказывают витамины и микроэлементы.

В специфической регуляции участвует также ингибитор эритропоэза — эритроцитарный кейлон, выделенный из зрелых эритроцитов. Эритроцитарный кейлон предотвращает вступление клеток в генерационный цикл, тем самым уменьшая пролиферативную активность эритрона. В эритроцитах также обнаружено вещество, действующее по принципу обратной положительной связи, стимулирующее эритропоэз — эритроцитарный антилейкон.

Эритропоэз в обычных условиях проходит стадии БОЕ-Э -> КОЕ-Э или КОЕ-ГЭ -> БОЕ-Э -> КОЕ-Э и затем - стадию морфологически распознаваемых эритробластов, но в определенных условиях, например, при напряженном эритропоэзе, может, по-видимому, миновать стадии КОЕ-Э и БОЕ-Э. В настоящее время можно считать доказанным, что при повышенной потребности в отдельных клетках крови наряду с основным кроветворением происходит и параллельное, шунтовое, обеспечивающее дополнительную быструю продукцию каждого из рядов кроветворения и имеющее самостоятельные клетки-предшественницы.

Морфология клеток эритроидного ростка представлена в табл. 2. Первой морфологически распознаваемой клеткой эритроидного ростка является эритробласт. Следующие за эритробластом клетки утрачивают характерную «бластную» морфологию ядер — это пронормоцит, нормоцит (базофильный, полихроматофильный, оксифильный). На стадии оксифильного нормоцита происходит денуклеация клетки (чаще всего путем кариорексиса, но возможен и кариолизис) и превращение в безъядерный эритроцит. Остатки ядра в эритроцитах определяются в виде телец Жолли, колец Кебота, азурофильной зернистости. В физиологических условиях инволюция ядра и переход нормоцита в конечную стадию развития — эритроцит — осуществляется параллельно накоплению гемоглобина в цитоплазме. Промежуточной стадией между оксифильным нормоцитом и эритроцитом является ретикулоцит.

Активная часть жизненного цикла эритроцитов протекает в периферической крови, куда они поступают из костного мозга в стадии ретикулоцитов, представляющих собой переходную форму от ядерных нормоцитов к безъядерному эритроциту. Ретикулоцит — это эритроцит, содержащий базофильный компонент, выпадающий при прижизненной окраске (бриллиантовым крезиловым синим, акридиновым оранжевым) в виде сеточки. В зависимости от расположения и густоты сетчатой субстанции различают пять групп ретикулоцитов (см. табл. 2). Продукция ретикулоцитов в костном мозге составляет 3×10^9 клеток/кг в

сутки. В костном мозге ретикулоциты сохраняются в течение 36-44 ч, а затем попадают в кровь, где созревают в течение 24-30 ч. В период пребывания в костном мозге в ретикулоцитах продолжается биосинтез белка (глобина), гема, пуринов, пиридиннуклеотидов, липидов, фосфатидов. Созревание ретикулоцита сопровождается существенными изменениями в обмене веществ; прекращается значительная часть синтетических процессов (синтез белка, гема), почти полностью утрачивается способность к дыханию, свойственная ядродержащим эритроидным клеткам. Весь жизненный цикл от эритробласта до ретикулоцита составляет от 3-4 до 5-7 дней. В процессе созревания в ретикулоците исчезает сетчатая субстанция и клетка превращается в зрелый эритроцит.

В норме эритроцит имеет форму двояковогнутого диска, окрашенного в розово-красный цвет с просветлением в центре.

Количество образующихся эритроцитов зависит от возраста ребенка. К моменту рождения ребенка суточная продукция эритроцитов составляет 3 % от общей массы циркулирующих эритроцитов, к 5-му дню жизни образование эритроцитов уменьшается до 0,2% и до 0,1 % — к 10-му дню жизни. К 3-месячному возрасту продукция эритроцитов составляет около 2 % от общей массы эритроцитов и на этом уровне сохраняется во все периоды детства. Кинетика эритропоэза состоит из нескольких путей. Общий эритропоэз — образование в костном мозге необходимого числа эритроидных предшественников. Эффективный эритропоэз — это количество эритроидных клеток, созревающих до стадии эритроцита. Неэффективный эритропоэз — количество эритроидных клеток, которые не закончили цикл дифференцировки и разрушились в костном мозге. Эритроидные клетки размножаются интенсивно, в костном мозге за сутки их образуется порядка 2×10^{12} . В периферической крови взрослого человека циркулирует $25-30 \times 10^{12}$ эритроцитов.

Эритроцит хорошо приспособлен для выполнения основной функции — транспорта кислорода от легких к тка-

Таблица 2

Морфология клеток эритроидного роста

Название клетки	Диаметр	Ядро	Нуклеолы	Цитоплазма
Эритробласт	15-25 мкм	Занимает большую часть клетки, имеет нежно-сетчатую структуру	1-3	Узким ободком окружает ядро; насыщенно-синего цвета с фиолетовым оттенком (ультрамариновая)
Пронормоцит	12-18 мкм	Структура ядра более грубая	Отсутствуют	Базофильная с перинуклеарной зоной просветления
Нормоцит базофильный	10-18 мкм	«Колесовидное» - округлой формы, грубая структура хроматина с чередованием тёмных и светлых участков	Отсутствуют	Базофильная, узкая со светлым перинуклеарным ободком
Нормоцит полихроматофильный	9-12 мкм	«Колесовидная» структура, ядро более плотное	Отсутствуют	Преобладает, окрашивается основными и кислыми красками за счет наличия рибонуклеиновой кислоты и гемоглобина
Нормоцит оксифильный (ортохромный)	7-10 мкм	Маленькое плотное («вишнёвая косточка»), расположено эксцентрично	Отсутствуют	Оксифильная с лёгким базофильным оттенком

Название клетки	Диаметр	Ядро	Нуклеолы	Цитоплазма
Ретикулоцит	9-11 мкм	Отсутствует	Отсутствуют	Сохраняет базофилию в виде сеточки (сетчатая субстанция) I группа: густая сеточка вокруг ядра II группа: сеточка расположена в виде клубка в центре клетки III группа: сеточка расположена по всей клетке IV группа: сеточка имеет вид отдельных нитей V группа: в виде отдельных зёрен или обрывков нитей по периферии
Эритроцит	7-8 мкм (отклонение от 5,89 до 9,13 мкм — физиологический анизоцитоз)	Отсутствует	Отсутствуют	Двояковогнутый диск, оксифильный с просветлением в центре

ням и углекислого газа от тканей к легким. Максимальная площадь поверхности газообмена обеспечивается формой клетки — двояковогнутый диск. В норме эритроцит способен деформироваться и проходить через капилляры с просветом 2-3 мкм; способность эритроцитов к деформации осуществляется за счет взаимодействия между белками мембраны (сегмент 3, гликофорин) и цитоплазмы (спектрин, анкирин). Дефекты этих белков обуславливают морфологические и функциональные изменения эритроцитов. Зрелый эритроцит не имеет цитоплазматических оргanelл ядра и поэтому не способен к синтезу белков и липидов, окислительному фосфорилированию и поддержанию реакций цикла трикарбоновых кислот. Основной путь обмена энергии в эритроцитах — гликолиз, в процессе которого происходит образование АТФ и НАД-Н. Энергия гликолиза используется для активного транспорта катионов через клеточную мембрану и поддержания нормального соотношения между ионами калия и натрия в эритроцитах и плазме, а также для сохранения целостности мембраны и двояковогнутой формы клетки (дискоидная форма позволяет иметь в 1,7 раза большую поверхность, чем сферическая, и обладает большей способностью к деформации в капиллярах). Образующаяся НАД-Н используется для поддержания активного состояния гемоглобина, предотвращая его окисление в метгемоглобин. Кроме анаэробного расщепления глюкозы, в эритроците существует прямое окисление небольшого ее количества в пентозном цикле с образованием восстановленного НАДФН, который используется для восстановления глутатиона при участии глутатионредуктазы. Сохранение глутатиона в восстановленном состоянии необходимо для поддержания активности ряда ферментов, содержащих SH-группы, расщепления перекиси водорода с помощью глутатионпероксидазы, предохранения мембраны клетки от ее действия, а также необратимого окислительного денатурирования гемоглобина.

Эритроциты играют определенную роль в процессах гемостаза, участвуя в формировании первичной гемостатической пробки и транспортируя адсорбированные на своей поверхности плазменные факторы свертывания крови.

В норме длительность жизни эритроцитов у взрослого составляет 100-120 дней; время циркуляции эритроцитов в кровотоке у доношенных детей составляет 60-70 дней, а у недоношенных — 35-50 дней. В физиологических условиях число разрушающихся эритроцитов равно числу вновь генерерируемых, благодаря чему постоянно сохраняется их нормальное количество. Разрушение эритроцитов может произойти под влиянием различных случайных факторов, связанных с их движением и физико-химическими свойствами окружающей среды, и в результате старения. В физиологических условиях стареющие эритроциты удаляются из циркуляции и разрушаются преимущественно в селезенке, печени и в меньшей степени в костном мозге (в норме костный мозг более активен в отношении эритрокариоцитов, 10-15 % которых не используются в эритропоэзе и разрушаются) клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров. Известно, что фракция IgG сыворотки содержит аутоантитела против старых эритроцитов, прикрепление аутоантител к эритроцитам приводит к фагоцитозу последних.

Продукты, высвобождаемые при внутриклеточной деградации гемоглобина — аминокислоты (из глобина), железо (из гема) реутилизуются в организме на построение гемоглобина. Гем после отщепления железа в микросомах превращается с помощью гемоксигеназы сначала в биливердин, а затем (при участии другого НАД-Н-зависимого фермента — биливердинредуктазы) — в билирубин. Билирубин высвобождается из клеток в кровь, где связывается с альбумином и транспортируется в печень. В гепатоцитах билирубин конъюгируется с глюкуроновой кислотой при помощи фермента глюкуронилтрансферазы и превращается в прямой билирубин, поступающий затем с желчью в кишечник.

В норме часть эритроцитов распадается в сосудистом русле, гемоглобин соединяется с гаптоглобином в необратимый комплекс, который в силу своей величины не проникает через почечный фильтр, а подвергается быстрому ферментативному расщеплению, главным образом, в печени. Если внутрисосудистый гемолиз значителен и гаптоглобин не может связать весь высвобождаемый гемоглобин, его избыток поступает в почки, при этом часть экскретируется с мочой (ге-

моглобинурия), часть реабсорбируется в проксимальном отделе канальцев (вероятно, после предварительного расщепления на отдельные компоненты в клетках канальцевого эпителия), часть гемоглобинового железа откладывается в эпителии канальцев в виде ферритина и гемосидерина и постепенно выделяется с мочой.

Структура, функции, особенности биосинтеза и типы гемоглобина

Гемоглобин — основной компонент эритроцитов (составляет около 98 % массы белков цитоплазмы эритроцита), благодаря которому осуществляется главная функция крови — перенос кислорода. По химической природе гемоглобин относится к хромопротеидам и имеет в своем составе белок (глобин) и железосодержащую простетическую группу (гем).

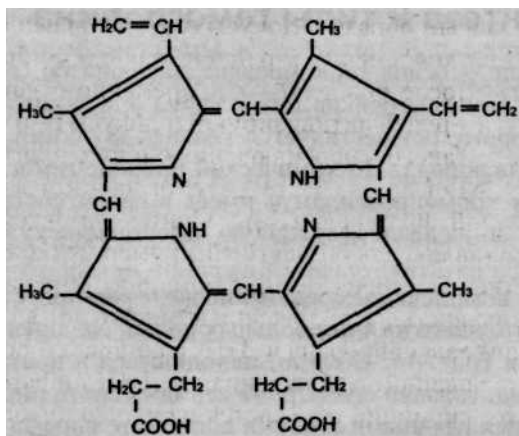
Гем — комплексное соединение железа и протопорфирина IX, состоящего из 4 пиррольных колец, соединенных СН-мостиками (рис. 1). Железо, находящееся в центре протопорфирина, связано с четырьмя атомами азота пиррольных колец двумя главными и двумя дополнительными связями. Одна из двух оставшихся связей (координационное число железа равно 6) используется для соединения с глобином, другая — с кислородом. Гем одинаков для всех видов гемоглобина животных, различия в свойствах обусловлены особенностями белкового компонента.

Глобин — тетрамер, состоящий из двух пар полипептидных цепей, различие аминокислотного состава которых определяет гетерогенность молекулы гемоглобина человека. Основной компонент гемоглобина (Нб) человека — НбА (95-98 % гемоглобина крови) состоит из двух α - и двух β -цепей, другие виды нормального гемоглобина НбА₂ (2-2,5 %) и НбF (0,1-2 %) имеют общую с НбА α -пептидную цепь, но отличаются структурой второй полипептидной цепи (формула НбА₂с₂5₂, НбF α_2 5₂). Цепи α и β НбА состоят соответственно из 141 и 146 аминокислотных остатков, связанных в генетически определенной последовательно-

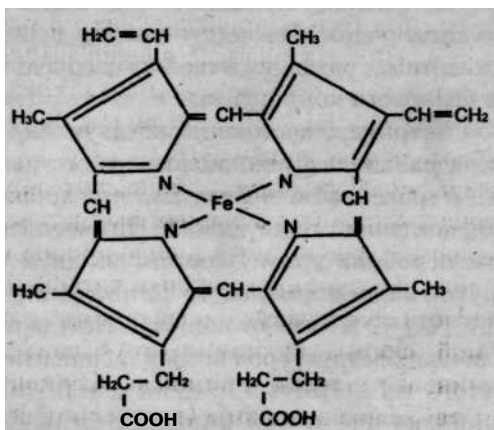
сти, в целом молекула гемоглобина содержит 574 аминокислоты.

Каждая полипептидная цепь глобина соединена с гемом специфической связью (на один глобин приходится 4 гема).

Биосинтез глобина осуществляется в эритроидных клетках костного мозга путем синхронной продукции гема и глобиновых цепей и их сочетания с образованием законченной молекулы.



Протопорфирин IX



Гем

Рис. 1. Строение гема.

Синтез полипептидных цепей, входящих в состав глобина, происходит под контролем структурных и регуляторных генов. Структурные локусы, определяющие синтез α -цепей в течении всей жизни человека (эмбриональной и постнатальной), локализируются на 16 паре хромосом. Структурные локусы, детерминирующие синтез β -, γ - и δ -цепей, локализируются на хромосоме 11 в сцепленном виде. Гены-регуляторы занимают смежные со структурными генами цистроны. В первой половине фетальной жизни у человека активны, главным образом, локусы α -, γ - и ϵ -цепей (последний лишь кратковременно в раннем периоде эмбриональной жизни). После рождения одновременно с «выключением» локуса γ -цепей активизируются локусы β - и δ -цепей. В результате такого «переключения» происходит замена фетального гемоглобина (HbF) гемоглобином взрослого (HbA) с малой фракцией HbA₂. Синтез гемоглобиновых цепей представляет собой частный пример белкового синтеза в клетке. Генетическая информация, определяющая последовательность расположения аминокислот в полипептидных цепях, закодирована в ДНК с помощью составляющих гены оснований. Заключение в ДНК информация в процессе транскрипции передается из ядра в цитоплазму с помощью посредника — информационной РНК (иРНК). Последняя диффундирует в цитоплазму и действует как матрица для синтеза белка, происходящего в рибосомах. Аминокислоты, из которых образуется полипептидная цепь, транспортируются к рибосомам с помощью специфичной транспортной РНК (тРНК), причем большинство аминокислот имеют различные виды тРНК.

Гемовая часть молекулы гемоглобина синтезируется отдельно с помощью серии регулируемых энзиматических ступеней. На первом этапе биосинтеза порфиринов в результате соединения глицина с производным янтарной кислоты (янтарная кислота связывается с коэнзимом А с образованием активной формы сукцинил-КоА) синтезируется δ -аминолевулиновая кислота с помощью фермента синтеза δ -аминолевулиновой кислоты (в этом синтезе участвует кофермент витамина B₆ — пиридоксальфосфат). На эле-

дующем этапе из двух молекул 5-аминолевулиновой кислоты благодаря ферменту дегидразы 8-аминолевулиновой кислоты образуется порфобилиноген. Затем из четырех молекул порфобилиногена образуется вначале уропорфириноген, затем копропорфириноген при участии фермента декарбоксилазы уропорфириногена. Из копропорфириногена под влиянием декарбоксилазы копропорфириногена синтезируется протопорфирин, который, соединяясь с железом, образует гем. Соединение протопорфирина с железом осуществляет фермент гемсинтетаза.

Типы гемоглобина

В эритроцитах эмбриона, плода, ребенка и взрослого человека в норме могут определяться 6 типов гемоглобина: эмбриональный (Gower I, Gower 2 и Portland); фетальный гемоглобин и взрослые типы HbA и HbA₂. Электрофоретическая подвижность гемоглобина варьирует в зависимости от его химической структуры. Время появления гемоглобинов в организме и их количественные соотношения представлены в табл. 3.

Эмбриональные типы гемоглобина

На ранних стадиях развития эмбриона человека в крови содержится два типа медленно мигрирующего гемоглобина (Gower 1 и Gower 2) и Hb Portland, электрофоретическая подвижность которого подобна таковой HbF. У эмбриона в возрасте 4-8 нед Hb Gower 1 и Gower 2 составляют около $\frac{2}{3}$ от общего количества Hb; доля Hb Portland составляет 20 %. К 3 мес гестации данные гемоглобины постепенно исчезают.

Фетальные типы гемоглобинов

К 8-недельному сроку гестации доминирующим типом Hb становится HbF, который у плода в возрасте 6 мес составляет 90 % от общего количества Hb. Затем отмечается постепенное снижение уровня HbF и к моменту рождения

он составляет около 70 % от общего количества. В постнатальном периоде уровень его быстро снижается (приблизительно на 3 % в неделю) и у ребенка 6—12 мес обнаруживаются лишь его следы. У детей старшего возраста и взрослых HbF составляет менее 2 %. HbF гетерогенен, поскольку содержит 2 типа у-цепей, синтез которых контролируется двумя наборами генов. Эти цепи различаются присутствием в позиции 136 остатков глицина (Gy) либо аланина (Ay). У новорожденного соотношение Gy и Ay составляет 3 : 1.

Таблица 3

Типы гемоглобина в онтогенезе человека

Тип Hb	Цепи глобинов	Время появления	Содержание, %	
			у новорожденного	у взрослого
Gower I	$\xi_2\epsilon_2$	В эмбриональном периоде (первые несколько недель беременности)	—	—
Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$	То же	—	—
Portland	$\xi_2\gamma_2$	—	—	—
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	2-й месяц беременности; к 6 мес после рождения ребенка достигает уровня взрослого	70	До 2
Hb A	$\alpha_2\beta_2$	У плода содержится в минимальных количествах. Достигает уровня взрослых у ребенка 3—6 мес жизни	30 (5—45)	95—98
Hb A ₂	$\alpha_2\delta_2$	То же	<0,5	2—3

Взрослые типы гемоглобинов

Синтез HbA начинается с 9-недельного срока гестации, у плода в возрасте 6 мес определяется около 5-10 % HbA. В

дальнейшем количество НbА увеличивается и к моменту рождения составляет приблизительно 30 %. Начиная с первых недель постнатальной жизни ребенка синтез НbА резко увеличивается и к 6-месячному возрасту доля НbА составляет 95-98 %. НbА₂ к моменту рождения ребенка определяется в виде следов, к возрасту 1 года достигает нормы и составляет 2—3 %. На протяжении всей жизни соотношение НbА и НbА_j в норме составляет 30 : 1.

Изменения гемоглобинов при патологии

Наиболее часто выявляют патологическое повышение уровня НbF. Так, у лиц гетерозиготных по β -талассемии (носители генов Р-талассемии) уровень НbF в постнатальном периоде снижается медленно; у половины из них в последующие периоды уровень его превышает 2 %. Для гомозиготной талассемии и наследуемой формы персистирующего фетального гемоглобина характерны высокие уровни НbF. Уровень НbF также обычно повышен у больных гемоглобинопатиями с поражением р"-цепей (Нb SS, SC и другие). Умеренное повышение НbF наблюдается при апластических анемиях, лейкозе (это связано с присутствием малочисленной популяции эритроцитов, содержащих увеличенное количество НbF). При синдромах α -талассемии могут встречаться тетрамеры γ - (γ_4 или Нb Bart's) или р*-цепей (P_4 или НbН).

Уровень НbА₂ изменяется редко. Превышение верхней границы нормы (3,4 %) встречается у носителей гена Р-талассемии и больных мегалобластной анемией вследствие недостаточности витамина В₁₂ или фолиевой кислоты. Снижается уровень НbА₂ при железодефицитной анемии и α -талассемии.

Возрастные особенности показателей периферической крови у здоровых детей

Период новорожденное™

В крови новорожденных детей высоко содержание эритроцитов и гемоглобина, значительно превышающее такое у более старших детей. Количество эритроцитов составляет $5-7 \times 10^{12}/\text{л}$, уровень гемоглобина 180-240 г/л, основную фракцию гемоглобина представляет HbF — 80 %. Затем в течение всего периода новорожденное™ уровень гемоглобина и число эритроцитов постепенно снижаются, к концу первого месяца жизни количество эритроцитов становится равным в среднем $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, а уровень гемоглобина — 156 г/л.

В периоде новорожденное™ отмечен выраженный анизоцитоз эритроцитов — диаметр эритроцитов варьирует от 3,25 до 10,25 мкм. Средние показатели превышают таковые у взрослых и составляют 8-8,2 мкм. Средний объем и толщина эритроцитов также больше, чем у взрослых — $100-106 \text{ мкм}^3$ и 2,2-2,3 мкм соответственно.

Кровь новорожденных детей характеризуется высоким содержанием ретикулоцитов — от 10 до 50 %. В периферической крови также могут встречаться более молодые формы — нормоциты. К концу первой недели количество ретикулоцитов уменьшается до 7-10 %. Цветовой показатель в периоде новорожденное™ составляет 1,0-1,1-

Значительно колеблется число тромбоцитов в первые часы жизни ребенка — от $140 \times 10^9/\text{л}$ до $450 \times 10^9/\text{л}$, отмечается выраженный анизоцитоз тромбоцитов с наличием гигантских форм. К концу периода новорожденное™ эти явления исчезают.

Количество лейкоцитов значительно выше, чем у взрослых, и колеблется от 10 до $20 \times 10^9/\text{л}$. Максимальный лейкоцитоз наблюдают в первые часы после рождения, затем число лейкоцитов постепенно уменьшается и к концу первой недели составляет $10 \times 10^9/\text{л}$. Затем вновь возникает небольшое повышение и к концу периода новорожденное™ лейкоциты составляют $12 \times 10^9/\text{л}$. В лейкоцитарной формуле при рождении преобладают нейтрофилы — 60-70 %, наблюдается сдвиг влево до миелоцитов, иногда промиелоцитов. Число лимфоцитов при рождении составляет 20—30 %. К концу первых суток количество нейтрофильных лейкоцитов начинает постепенно уменьшаться, одновременно увеличивается число лимфоцитов. К 5—7-му дню происходит так называемый первый перекрест кривой нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов, когда процентное отношение их становится равным и составляет 43-45%.

В дальнейшем на протяжении периода новорожденности в периферической крови количество лимфоцитов увеличивается, а нейтрофильных гранулоцитов уменьшается. К концу периода новорожденности промиелоциты и миелоциты исчезают из периферической крови, а остаются в основном сегментоядерные нейтрофилы и небольшой процент палочкоядерных нейтрофилов. Количество моноцитов после рождения колеблется до 10 %, в течение первых двух не-

дель жизни отмечается незначительный рост. Число эозинофильных гранулоцитов после рождения может составлять от 1 до 10 %, но уже в первые дни достигает обычного уровня. Возможно наличие молодых форм эозинофильных гранулоцитов — метамиелоцитов, миелоцитов, которые к концу периода новорожденное™ уже не встречаются. Базофильные гранулоциты можно выявить в периферической крови сразу после рождения, в последующем они встречаются редко. У новорожденных в периферической крови нередко обнаруживают плазматические клетки, являющиеся производными В-лимфоцитов.

Скорость оседания эритроцитов у новорожденных составляет 2—3 мм/ч.

Кровь детей первого года жизни

Снижение количества гемоглобина и эритроцитов, начавшееся в периоде новорожденное™, продолжается у детей первых месяцев жизни, достигая в возрасте 3 мес физиологического минимума, — «физиологическая анемия». Эритроциты при этом могут снижаться до $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — до 90 г/л, ретикулоциты — до 1–2 ‰. Это подтверждает предположение о том, что в основе физиологического снижения уровня эритроцитов лежит физиологическая незрелость эритроидного ростка костного мозга (недостаток эритропоэтинов, слабо развитые рецепторы клеток-предшественниц к эритропоэтинам, интенсивный распад эритроцитов, содержащих HbF). Во втором полугодии жизни количество эритроцитов повышается до $4,0\text{--}4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, содержание гемоглобина — до 110–120 г/л, ретикулоцитов — до 5–10 ‰. Однако у части детей в связи с интенсивным ростом ребенка и недостаточным экзогенным обеспечением его железом, обусловленным особенностями вскармливания, может развиваться железодефицитная анемия.

У детей первого года уже нет выраженного анизоцитоза эритроцитов, преобладают макроциты.

Количество тромбоцитов в периферической крови стабильно и составляет $180-350 \times 10^9/\text{л}$; анизоцитоз, имевшийся в периоде новорожденноеTM, уже не отмечается.

Количество лейкоцитов у детей первого года жизни колеблется в широких пределах, оно несколько выше, чем в более старшем возрасте, и составляет $10-12 \times 10^9/\text{л}$.

С 4-6 мес в лейкоцитарной формуле преобладают лимфоциты — 60-65 %, нейтрофильные гранулоциты составляют 25-30 %. Среди нейтрофильных гранулоцитов основную часть составляют сегментоядерные формы, промиелоциты и миелоциты в периферической крови здоровых детей не встречаются. Эозинофильные гранулоциты и моноциты в количественном отношении значительных изменений не претерпевают.

Скорость оседания эритроцитов составляет 6-8 мм/ч.

Кровь детей старше года

В конце первого года жизни количество эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов становится относительно постоянным и состав периферической крови постепенно приобретает черты взрослых людей.

В возрасте после года эритроциты составляют $4,0-5,0 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 120-160 г/л, ретикулоциты 5-15 %. Оптимальный уровень суточной продукции и гемолиза эритроцитов устанавливается к 5-6 годам жизни; диаметр эритроцитов становится таким же как у взрослых уже в 3-4 года, до этого возраста в крови преобладают макроциты. Цветной показатель находится в пределах 0,85-1,0.

Количество тромбоцитов находится в пределах $180-350 \times 10^9/\text{л}$.

После года количество лейкоцитов в крови детей составляет приблизительно, как и у взрослых, $4-9 \times 10^9/\text{л}$. Происходит и качественное изменение состава белой крови. После года число лимфоцитов начинает уменьшаться и одновременно возрастает число нейтрофильных гранулоцитов. В ходе этого процесса в возрасте 5-6 лет снова

отмечаются равные их количества (второй перекрест). Окончательное содержание нейтрофилов 60-65 % и лимфоцитов 25-30 % устанавливается в препубертатном или пубертатном возрасте. У здоровых детей старше 1 года из периферической крови исчезают и плазматические клетки.

Показатели гемограммы у здоровых детей различного возраста представлены в табл. 4-9.

Таблица 4

**Некоторые показатели гемограммы
у новорожденных детей
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]**

Во> раст, дни	Эритро- циты, 1x10¹²/л	Гемо- глобин, г/л,	Тромбо- циты, 1 x 10⁹/л	Лейко- циты, 1 x Win	Ретику- лоциты, %	СОЭ, мм/ч
1 час	5,23-6,65	185-231	180-366	11,6-20,4	1,3-4,3	1,6-3,4
1	6,41-6,77	192-232	217-437	11,4-22,0	1,1-4,3	1,1-3,9
2	5,39-6,71	185-223	194-422	10,1-19,9	1,1-3,7	13-43
3	5,24-6,60	186-230	193-407	7,8-15,2	1,0-3,0	12-4,0
4	5,12-6,48	184-224	186-382	7,6-13,6	0,8-2,6	1,0-3,6
5	5,11-6,37	175-213	185-359	7,9-13,7	0,6-1,8	1,1-4,1
6	5,03-6,27	178-212	209-391	8,3-14,7	0,5-1,7	13-4,1
7	5,06-6,22	175-219	199-401	8,1-14,3	0,4-1,4	1,1-43
8	4,99-6,19	174-216	188-372	8,2-14,0	0,4-1,2	1,5-5,1
9-15	4,81-6,01	168-208	208-410	8,4-14,1	0,4-1,2	1,9-6,1

Таблица 5

Лейкоцитарная формула крови новорожденных,
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]

Возраст	Миелоциты	Метамиелоциты	Палочко-ядерные	Сегментоядерные	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы
1-й час	0-4	0-4	0,5-11,3	51,4-72,0	16,1-33,3	3,1-9,5	1,0-5,0	0-1
1-й день	0-1,5	0-4	0,8-12,4	49,6-72,8	15,5-31,7	4,1-10,5	0,7-3,5	0-1
2-й день	0-2,5	0-5	0,5-11,3	46,9-69,1	18,6-34,8	4,7-12,1	0,8-5,0	0-1
3-й день	0-1	0-4	1,0-6,6	41,5-63,5	21,9-40,3	5,9-14,3	1,7-5,7	0-1
4-й день	0-0,5	0-3	1,2-5,4	36,0-59,0	26,1-47,1	5,6-15,0	1,6-6,2	0-1
5-й день	0-2	0-4	1,3-5,1	32,4-54,0	30,7-49,9	6,4-14,4	1,8-6,0	0-1
6-й день	0-2	0-3	1,1-4,5	40,5-54,5	31,5-53,7	6,8-14,2	1,5-6,3	0-1
7-й день	0-1	0-4	1,4-4,6	29,0-47,0	36,5-55,1	6,1-14,9	1,7-5,7	0-1
8-й день	0-1	0-4	1,2-4,6	29,5-48,4	37,0-55,4	6,0-14,2	1,5-5,7	0-1
9-15-й дни	0-0,5	0-4	0,9-4,1	26,3-47,5	38,0-57,8	6,2-14,8	1,9-6,3	0-1

Таблица 6

Некоторые показатели гемограммы у здоровых детей в возрасте 1-12 месяцев
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]

Возраст, мес	Эритроциты, $1 \times 10^{12}/л$	Гемоглобин г/л,	Тромбоциты, $1 \times 10^9/л$	Лейкоциты, $1 \times 10^9/л$	Ретикулоциты, %	СОЭ, мм/час
1	4,1-5,3	124-166	214-366	7,6-12,4	0,49-1,09	3-7
2	3,6-4,8	110-148	207-373	7,2-11,6	0,57-1,33	4-8
3	3,8-4,6	111-135	205-395	7,3-11,1	0,51-1,25	5-9
4	4,0-4,8	112-132	205-375	7,1-11,5	0,39-1,13	4-10
5	3,7-4,5	112-132	203-377	6,6-11,6	0,45-1,01	4-10
6	3,8-4,6	115-135	206-374	6,7-11,3	0,39-0,97	5-9
7	3,8-4,6	111-129	215-365	6,6-11,4	0,44-1,12	5-11
8	3,8-4,6	110-130	199-361	7,2-11,4	0,45-1,09	4-10
9	3,8-4,6	110-130	205-355	7,1-10,9	0,45-1,16	4-10
10	3,8-4,6	110-130	203-357	6,8-11,4	0,44-1,04	4-10
11	3,9-4,7	110-130	207-353	7,0-10,8	0,43-1,07	5-9
12	3,9-4,7	109-131	218-362	6,8-11,0	0,41-1,17	4-10

Таблица 7

Лейкоцитарная формула у здоровых детей в возрасте 1-12 месяцев, %
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]

Возраст, мес	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
	палочкоядерные	сегментоядерные			
1	0,9-3,1	17-39	46-70	4,2-11,8	1,8-6,2
2	0,9-3,1	16-34	52-72	4,4-11,6	1-5
3	0,8-3,2	18-36	51-71	4-10	1-5
4	1,0-3,0	19-39	48-68	3,7-10,3	1-5
5	0,9-3,1	21-39	48-68	3,7-10,3	1-5
6	0,8-3,2	20-40	47-69	3,9-10,1	1-5
7	0,9-3,1	20-40	48-68	4-10	1,9-5,1
8	0,8-3,2	21-43	45-67	3,8-10,2	1-5
9	0,8-3,2	22-42	46-66	4-10	1-5
10	0,8-3,2	24-44	44-64	4-10	1,2-4,8
11	0,8-3,2	25-43	43-65	4-10	0,9-5,1
12	0,8-3,2	23-43	44-66	4-10	0,8-5,2

Таблица 8

Некоторые показатели гемограммы у здоровых детей в возрасте 2-15 лет
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]

Возраст, мес	Эритроциты, $1 \times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л,	Тромбоциты, $1 \times 10^9/л$	Лейкоциты, $1 \times 10^9/л$	Ретикулоциты, %	СОЭ, мм/час
2	4,0-4,4	110-132	208-352	6,6-11,2	0,34-1,0	5-11
3	4,0-4,4	111-133	209-351	6,3-10,7	0,33-1,03	5-11
4	4,0-4,4	112-134	196-344	6,0-9,8	0,38-0,96	6-12
5	4,0-4,4	114-134	208-332	6,0-9,8	0,30-0,96	5-11
6	4,1-4,5	113-135	220-360	5,8-9,2	0,36-1,04	5-11
7	4,0-4,4	115-135	205-355	5,9-9,3	0,25-0,97	6-12
8	4,2-4,6	116-138	205-375	5,7-8,9	0,38-0,98	5-11
9	4,1-4,5	115-137	177-343	5,7-8,7	0,38-0,82	6-12
10	4,2-4,6	118-138	211-349	5,8-8,8	0,32-1,0	5-11
11	4,2-4,6	114-140	198-342	5,4-8,8	0,38-0,94	4-10
12	4,2-4,6	118-142	202-338	5,6-8,6	0,36-0,86	5-11
13	4,2-4,6	117-143	192-328	5,4-8,0	0,34-0,94	6-10
14	4,2-4,6	121-145	198-342	5,4-8,2	0,31-0,89	4-10
15	4,4-4,8	120-144	200-360	5,5-8,5	0,36-0,84	5-11

Таблица 9

Лейкоцитарная формула у здоровых детей в возрасте 2—15 лет, %
[Тур А. Ф., Шабалов Н. П., 1970]

Возраст, годы	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
	палочкоядерные	сегментоядерные			
2	1-3	28-48	37-61	5-9	1-7
3	1-3	32-54	34-56	4-8	1-7
4	2-4	34-54	33-53	4-8	2-6
5	1-3	35-55	33-53	3-9	2-6
6	1-3	38-58	30-50	3-9	2-6
7	1-3	39-57	32-50	4-8	1-5
8	1-3	41-59	29-49	4-8	1-5
9	1-3	43-59	30-46	4-8	1,5-4,5
10	1-3	43-59	30-46	4-8	1-5
11	1-3	45-57	30-46	3-9	1,5-4,5
12	1-3	44-60	29-45	4-8	1-5
13	1-3	45-59	30-44	4-8	1-5
14	1-3	46-60	28-44	4-8	1-5
15	1-3	45-61	29-45	3-9	1-5

Особенности показателей периферической крови у недоношенных детей

Количество эритроцитов и гемоглобина обычно соответствует показателям у доношенных детей, хотя может отмечаться некоторое снижение этих параметров. Среди фракций гемоглобина у недоношенных детей отмечается увеличение метгемоглобина. Характерный признак красной крови недоношенных детей — увеличение молодых эритроидных элементов: ретикулоцитов, нормоцитов и даже появление эритробластов. Наблюдаются более выраженные, чем у доношенных, анизоцитоз, полихромазия. У части недоношенных детей на 3-4-м месяце жизни развивается поздняя анемия недоношенных. Одновременно с развитием анемии снижается цветной показатель до 0,6-0,7, поскольку основным патогенетическим механизмом развития анемии является дефицит железа. Анизоцитоз сохраняется длительно, на фоне развития анемии наблюдается также пойкилоцитоз.

Количество лейкоцитов после рождения находится в широких пределах, однако у недоношенных детей лейкоцитоз и нейтрофилез менее выражены, чем у доношенных. В лейкоцитарной формуле характерен выраженный сдвиг влево до промиелоцитов, а иногда до миелобластов, а также относительно большое количество лимфоцитов, причем этот признак тем более выражен, чем больше степень недоношенности. В дальнейшем количество лейкоцитов быстро уменьшается и в течение 3-6 мес у недоношенных оно составляет $5-6 \times 10^9/\text{л}$. Затем количество лейкоцитов может вновь увеличиваться, достигая $10 \times 10^9/\text{л}$. На второй неделе жизни из периферической крови недоношенных детей обычно исчезают промиелоциты и миелоциты.

Количество тромбоцитов составляет $150-500 \times 10^9/\text{л}$, более резко выражен анизоцитоз тромбоцитов. Количество тромбоцитов в первые 6 месяцев жизни у недоношенных детей меньше, чем у доношенных; во втором полугодии различий в содержании нет.

Общие сведения об анемиях. Классификация анемий

Анемия — состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина и /или количества эритроцитов в единице объема крови, приводящее к нарушению снабжения тканей кислородом (гипоксии). Анемией следует считать снижение уровня эритроцитов до $3,8-3,6 \times 10^{12}/л$ и ниже, содержания гемоглобина до 115-110 г/л и ниже.

Поскольку в организме происходит постоянное интенсивное образование эритроцитов и одновременный их распад, под анемией понимают состояние, характеризующееся нарушением баланса эритроцитов, то есть снижением интенсивности образования или повышенной деструкцией эритроцитов, либо сочетанием обоих факторов. В большинстве случаев количественные показатели гемоглобина и эритроцитов являются вполне достаточными для распознавания анемии. Так как основной функцией эритроцитов и находящегося в них гемоглобина является транспортировка кислорода к тканям, уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина обуславливает развитие ткане-

вой гипоксии. При этом имеют значение не только степень анемии, быстрота развития, но и степень и скорость адаптации организма к изменившимся условиям существования.

Анемии разнообразны по этиологии, патогенезу и клинико-гематологическим особенностям; они представляют собой не нозологическую единицу, а свидетельствуют о патологическом процессе. Анемии могут быть как самостоятельным заболеванием (например, наследственный микросфероцитоз, апластическая анемия и другие), так и синдромом различных заболеваний (системные заболевания крови, системные заболевания соединительной ткани и другие). В связи с этим все классификации, построенные по этиологическому и патогенетическому принципу, чрезвычайно обширные. В настоящее время, классифицируя анемии, придерживаются патогенетического принципа, лежащего в основе классификаций Г. А. Алексеева (1970), В. И. Калиничевой (1983). По механизмам, приводящим к анемизации, все анемии могут быть разделены на 3 группы:

- 1) анемии, возникшие вследствие нарушенного кроветворения (дефицитные, апластические);
- 2) анемии вследствие повышенного разрушения эритроцитов (гемолитические);
- 3) анемии, связанные с кровопотерей (постгеморрагические).

Такое деление анемий в определенной мере условно, так как нередко существует совокупность механизмов, обуславливающих анемизацию, например, при апластической анемии одновременно уменьшается активность воспроизведения эритроцитов и снижается их продолжительность жизни, при B_{12} -дефицитных анемиях повышен гемолиз и нарушено образование нормоцитов, при хронической постгеморрагической анемии происходит кровопотеря и развивается дефицит железа.

Наиболее подробная классификация анемий разработана Л. И. Идельсоном (1979).

- I. Анемии, связанные с кровопотерей:
 1. Острые постгеморрагические анемии;
 2. Хронические постгеморрагические анемии.
- II. Анемии, связанные с нарушенным кровообразованием.
 1. Анемии, связанные с нарушением образования гемоглобина:
 - 1) анемии, связанные с дефицитом железа (железодефицитные анемии);
 - 2) анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические анемии).
 2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии):
 - 1) анемии, связанные с дефицитом витамина B_{12} (B_{12} -дефицитная анемия);
 - 2) анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты (фолиеводефицитная анемия).
 3. Анемии, связанные с нарушением процессов деления эритроцитов (дизэритропоэтические анемии):
 - 1) наследственные дизэритропоэтические анемии;
 - 2) приобретенные дизэритропоэтические анемии.
 4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (апластические анемии):
 - 1) наследственные формы;
 - 2) приобретенные формы.
- II. Анемии, связанные с повышенным кроверазрушением (гемолитические анемии).
 1. Наследственные гемолитические анемии:
 - 1) наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов;
 - 2) наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов;

- 3) наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина.

2. Приобретенные гемолитические анемии:

- 1) гемолитические анемии, связанные с воздействием антител (изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные, аутоиммунные);
- 2) гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией (болезнь Маркиафавы — Микели);
- 3) гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов;
- 4) гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов;
- 5) гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (дефицит витаминов E, B₁₂, фолиевой кислоты);
- 6) гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами (плазмодий малярии).

Клинические проявления зависят от этиологии, выраженности и скорости развития анемии, а также от адаптационных возможностей организма ребенка. Вследствие понижения содержания эритроцитов и гемоглобина в крови неизбежно возникают симптомы, обусловленные тканевой гипоксией и называемые общеанемическими. Так, больные жалуются на слабость, вялость, шум в ушах, головокружение, одышку, бессонницу или сонливость, субфебрилитет, сниженную толерантность к физическим нагрузкам. При осмотре обнаруживают бледность кожи и слизистых оболочек, возможна одутловатость, пастозность лица и голеней, тахикардия, глухость сердечных тонов, систолический шум, на яремных венах — «шум волчка», может быть расширение границ сердца влево.

Наряду с общеанемическими симптомами каждый вариант анемий имеет и свои характерные симптомы, натогномоничные именно данному виду анемии.

Лабораторное обследование

Лабораторное обследование больного анемией включает определение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, индексов красной крови, среднего объема и диаметра эритроцитов, морфологическое исследование мазка периферической крови.

Уровень эритроцитов и гемоглобина

В зависимости от концентрации гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови выделяют три степени анемии.

1. Легкая анемия — содержание гемоглобина в пределах 110-90 г/л, количество эритроцитов снижено до $3,5-3 \times 10^{12}/л$.
2. Анемия средней тяжести — гемоглобин в пределах 89-70 г/л, количество эритроцитов снижено до $3-2,5 \times 10^{12}/л$.
3. Тяжелая анемия — содержание гемоглобина менее 70 г/л, число эритроцитов менее $2,5 \times 10^{12}/л$.

Гематокрит

Дает представление о соотношении между объемом плазмы и объемом форменных элементов крови.

Величина гематокрита у детей разных возрастных групп представлена в табл. 10.

Чтобы правильно оценивать показатель гематокрита, необходимо учитывать влияние на него соотношения объема плазмы крови и эритроцитов.

Гематокритная величина и эритроцитометрические показатели у здоровых детей различного возраста

(по обобщенным данным Тура А. Ф., 1970;

Тодорова И., 1973)

Возраст	Гематокрит, г/л	Средний диаметр эритроцита, мкм	Средний объем эритроцита, мкм ³	Средняя толщина эритроцита, мкм	Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, пг
Новорожденный	0,57	8,12	106	2,0	36
1 день	0,56	7,92	106	2,0	36
2 дня	0,55	8,1	105	2,3	35
3 дня	0,55	8,08	103	2,3	35
4 дня	0,55	8,2	103	2,3	35
5 дней	0,53	8,2	103	2,3	35
6 дней	0,52	8,16	103	2,3	35
7 дней	0,50	8,14	98	2,3	35
2 нед	0,47	8,14	90	2,3	34
1 мес	0,45	7,83	90	2,3	33
2 мес	0,39	7,5	80	2,3	33
3 мес	0,37	7,45	80	2,3	34
4 мес	0,36	7,4	80	2,3	34
5 мес	0,36	7,4	77	2,3	34
6 мес	0,36	7,35	77	2,3	33
8 мес	0,36	7,35	78	2,1	33
10 мес	0,35	7,3	77	2,1	32
12 мес	0,35	7,0	77	2,1	32
2 года	0,36	7,26	80	2,1	34
4 года	0,37	7,3	80	2,2	34

Возраст	Гематокрит, г/л	Средний диаметр эритроцита, мкм	Средний объем эритроцита, мкм ³	Средняя толщина эритроцита, мкм	Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците, пг
6 лет	0,38	7,3	80	2,2	34
8 лет	0,39	7,34	80	2,1	34
Шлет	0,39	7,36	80	2,1	34
12 лет	0,39	7,4	82	2,0	34
14 лет	0,39	7,5	82	2,1	34

Так, например, при сгущении крови (понос, рвота) объем эритроцитов увеличивается за счет уменьшения объема плазмы, а не вследствие увеличения действительного числа эритроцитов в крови. Величиной гематокрита пользуются для расчета массы эритроцитов, циркулирующих в крови, и некоторых других показателей красной крови, например, средней процентной концентрации гемоглобина в одном эритроците и среднего объема одного эритроцита. -

Содержание ретикулоцитов

В зависимости от функционального состояния костного мозга, его способности к регенерации и компенсации выделяют следующие анемии.

1. Регенераторные — ретикулоцитоз от 15 до 50 % (1,5-5 %).
2. Гиперрегенераторные — ретикулоцитоз свыше 50 % (более 5 %).
3. Гипо- или арегенераторные — низкий ретикулоцитоз, неадекватный степени тяжести анемии или отсутствие ретикулоцитов в периферической крови.

Для суждения об адекватности ответа костного мозга с поправкой на тяжесть анемии можно вычислить ретикуло-

цитарный индекс (нормализованное количество ретикулоцитов).

$$РИ = \frac{\text{количество ретикулоцитов} \times 100}{\text{нормальный Нт}}$$

У здоровых людей РИ равен 1,8; у больных с анемией РИ более 3 соответствует адекватному ответу костного мозга на анемию (например, при кровотечении или гемолизе); РИ менее 3, часто менее 1,5, указывает на сниженное образование клеток в костном мозге. Увеличение РИ свидетельствует о стимуляции костного мозга эритропоэтином, что способствует не только повышению продукции ретикулоцитов, но и их более раннему поступлению в кровь. В крови оказываются незрелые ретикулоциты, которые циркулируют там более 1 сут. Срок зависит от времени, требующегося для созревания ретикулоцитов, и коррелирует с уровнем гематокрита. При гематокрите, равном 45 %, ретикулоцит проведет в периферической крови только 1 день; при 35 %, 25 % или 15 % — 1,5, 2 и 2,5 дня соответственно. Индекс продукции ретикулоцитов (ИПР) позволяет уточнить время пребывания ретикулоцитов в периферической крови по формуле:

$$\frac{\text{ретикулоцитарный индекс}}{\text{время созревания ретикулоцитов}}$$

Индексы красной крови

Под индексами красной крови понимают среднее содержание гемоглобина в одном эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в одном эритроците и цветной показатель.

Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците вычисляется по формуле:

$$\frac{НБ}{\text{число эритроцитов в млн}}$$

В норме содержание гемоглобина в одном эритроците составляет 33–36 пг.

Цветной показатель. Величину 33 пг, составляющую норму содержания гемоглобина в одном эритроците, условно принимают за единицу и обозначают как цветной показатель (ЦП). По ЦП судят о том, является ли содержание гемоглобина в эритроцитах исследуемого лица нормальным, пониженным или повышенным по отношению к норме, что имеет важное диагностическое значение.

ЦП вычисляется по формуле:

$$\frac{3x \text{ Нbg/л}}{\text{три первые цифры числа эритроцитов в млн}}$$

В зависимости от величины ЦП выделяют три формы анемии:

1. Нормохромные — ЦП = 0,85—1,0
2. Гипохромные — ЦП < 0,85
3. Гиперхромные — ЦП > 1,0

Гиперхромия, то есть увеличение среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, дающее ЦП выше единицы, зависит исключительно от увеличения объема эритроцитов, а не от повышенного насыщения их гемоглобином. Это объясняется тем, что концентрация гемоглобина в эритроците имеет предельную величину, не превышающую 0,36 пг в 1 мкм³ массы эритроцита. При условии предельной насыщенности гемоглобина средние по величине эритроциты, имеющие объем 90 мкм³, содержат 30 пг гемоглобина. Таким образом, увеличение содержания гемоглобина в эритроците всегда сочетается с макроцитозом.

Гипохромия — уменьшение среднего содержания гемоглобина в одном эритроците, дающее ЦП ниже 0,85, может быть следствием либо уменьшения объема эритроцита (микроцитоз), либо ненасыщенности нормальных по объему эритроцитов гемоглобином. Гипохромия является истинным показателем или дефицита железа в организме, или железорефрактерности, то есть неусвоения железа эритро-

цитами при нарушении синтеза гема. Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците в этих случаях снижается до 20 пг. Таким образом, если гиперхромия обязательно сочетается с макроцитозом, то гипохромия не всегда характеризуется микроцитозом, а может быть и при нормоцитозе и даже макроцитозе.

Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците. Дает представление об абсолютном насыщении эритроцита гемоглобином.

Вычисляется по формуле:

$$\frac{\text{Hb г/л}}{\text{величина Ht в л/л}^* \times 10}.$$

В норме средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците равна: 32-36 % — нормохромия; < 30 % — гипохромия

Средний объем эритроцита

Вычисляется по формулам:

$$\frac{\text{Ht (\%)} \times 10}{\text{число эритроцитов (млн) в 1 мкл крови}}$$

$$\frac{\text{Ht (л/л)} \times 1000}{\text{число эритроцитов (млн) в 1 мкл крови}}.$$

В зависимости от величины среднего объема эритроцитов анемии делятся на:

- нормоцитарные — 80-94 мкм³;
- микроцитарные — < 80 мкм³;
- макроцитарные — > 94 мкм³.

Диаметр эритроцитов

В норме большинство эритроцитов имеет диаметр 7,2-7,9 мкм — нормоциты.

• Величина гематокрита выражается в литрах на литр (л/л). Например, 36 % равняется 0,36 л/л.

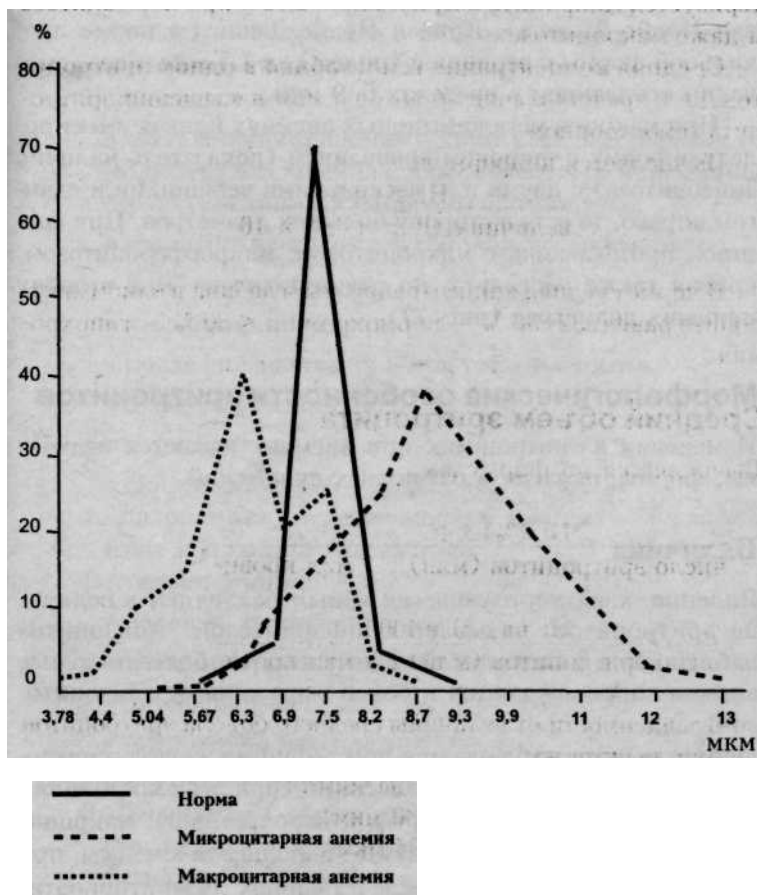


Рис. 2. Кривая Прайс-Джонса в норме и патологии.

Эритроциты с диаметром менее 7 мкм — микроциты.

Эритроциты с диаметром более 8,5-9 мкм — макроциты, более 12—14 мкм — мегалоциты.

Возможна графическая регистрация распределения эритроцитов по величине — эритроцитометрическая кривая (кривая Прайс-Джонса). Кривая Прайс-Джонса в норме правильной формы с вершиной (пиком) на 7,5 мкм и довольно узким основанием в пределах 6-9 мкм.

При макро- и мегалоцитарных анемиях кривая имеет пологую форму с широким основанием (показатель наличия анизоцитоза) с двумя или несколькими вершинами и сдвигом вправо, то есть в сторону больших диаметров. При анемиях, протекающих с микроцитозом, микросфероцитозом, кривая также растянута, но сдвинута влево — в сторону меньших диаметров (рис. 2).

Морфологические особенности эритроцитов

Изменения в эритроцитах при анемиях касаются величины, формы, окраски и различных включений.

Величина

Явление, характеризующееся явным различием в величине эритроцитов, называется анизоцитозом. Анизоцитоз наблюдается почти при всех анемиях, но более тяжелые анемии сопровождаются и более выраженным анизоцитозом.

Микроцитоз наблюдается при дефиците железа, сидероахрестических анемиях, талассемии (при этих состояниях микроцитоз обычно сочетается с гипохромией); макроцитоз — при дефиците витамина B_{12} и фолиевой кислоты, при апластических анемиях, наследственных дизэритропоэтических анемиях.

Форма

Эритроциты могут терять нормальную дискоидную форму, становиться вытянутыми, звездчатыми, грушевидными и так

далее. Изменение формы эритроцитов называется пойкилоцитоз.

При анемиях встречаются следующие формы эритроцитов.

1. Акантоциты (листоподобные клетки; шпорообразные клетки) — эритроциты в виде листьев растения аканта с зубчатым контуром.

Встречаются при:

- абеталипопротеннемии и других наследственных гемолитических анемиях, обусловленных нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов;
- микроангиопатической гемолитической анемии;
- ДВС-синдроме;
- заболеваниях печени;
- после спленэктомии и при гипоспленизме;
- дефиците витамина E;
- гипотиреозе;
- синдроме мальабсорбции.

2. Дакриоциты («слезоподобные клетки») — напоминают каплю или головастика.

Встречаются при:

- большой талассемии;
- лейкоэритробластических реакциях;
- миелофиброзе;
- миелоидной метаплазии;
- у новорожденных.

3. Дегмациты («надкусанные клетки») — образуются при удалении телец Гейнца клетками ретикулоэндотелиальной системы с частью мембраны и гемоглобина.

Встречаются при:

- дефиците Г-б-ФД;
- нестабильных гемоглобинах.

4. Дрепаноциты — серповидные эритроциты, содержащие HbS.

Встречаются при:

- серповидно-клеточной анемии;
- гетерозиготных гемоглобинопатиях (HbSC, HbSD, HbS-талассемия).

5. Кератоциты и шизоциты — эритроциты, подвергшиеся фрагментации. Кератоциты — более крупные фрагменты, представляющие собой как бы разрезанные эритроциты с неровным краем на месте разреза (эритроциты в виде шлема — шлемовидные). Шизоциты — более мелкие неправильной формы частицы эритроцитов (результат распада клетки на 2-3 фрагмента). Их возникновение связано с механическим повреждением эритроцитов (микроангиопатическая гемолитическая анемия).

Встречаются при:

- тромботической тромбоцитопенической пурпуре;
- ДВС-синдроме;
- гемолитико-уремическом синдроме;
- системных заболеваниях соединительной ткани;
- иммунных васкулитах;
- поражениях клапанов сердца или оперативных вмешательствах на них (протезирование);
- маршевой гемоглобинурии;
- эклампсии;
- синдроме Казабаха — Мерритта;
- тромбозе почечных вен, уремии;
- остром тубулярном некрозе;
- гломерулонефрите;
-
- системном амилоидозе;
- циррозе печени;
- диссеминированном канцероматозе;
- реакциях отторжения трансплантата;
- тяжелом дефиците Г-6-ФД, малярии.

6. Кодоциты (мишеневидные эритроциты, таргетные клетки) — плоские клетки, отличаются от лептоцитов характерным темным пятном в центре. Осмотическая резистентность клеток повышена, что обусловлено утолщением мембраны.

Встречаются при:

- талассемии;
- гетерозиготной S-талассемии;
- гемоглобинопатиях (HbAC, HbCC, HbSS, HbSC, HbAE, HbEE);
- заболеваниях печени;
- тяжелом дефиците железа;
- врожденном дефиците активности лецитин-холестеринацилтрансферазы;
- после спленэктомии.

7. Лептоциты (паноциты) — плоские клетки с бледной центральной зоной и темноокрашенной периферией в виде кольца (соответственно расположению гемоглобина).

Обнаруживаются при:

- железодефицитной анемии;
- талассемии.

8. Мегалоооциты — большие (в 1,5-2 раза больше нормальных) овальные эритроциты без центрального просветления. Обнаруживаются при мегалобластных анемиях, развиваются из костномозговых предшественников в условиях нарушенного метаболизма нуклеиновых кислот (дефицит витамина B₁₂ или фолатов).

9. Пойкилоциты — клетки причудливой формы (вытянутые, звездчатые, грушевидные и другие).

Встречаются при:

- наследственном пойкилоцитозе;

- ожогах;
- миелобластозе;
- талассемии;
- дефиците железа;
- мегалобластной анемии;
- миелодисплазии.

10. Пузырчатые клетки — на поверхности эритроцита имеется пузырек или волдырь; механизм образования не ясен.

Встречаются при иммунных гемолитических анемиях.

11. Стоматоциты — эритроциты, имеющие удлиненную (в виде рта) центральную зону просветления.

Встречаются при:

- наследственном стоматоцитозе;
- талассемии;
- остром алкоголизме;
- болезни Rh-null (отсутствие резус-антигенов);
- заболеваниях печени (циррозе, обструктивных заболеваниях);
- новообразованиях;
- дефектах Na^+ - K^+ -насосов мембраны;
- при отсутствии патологии в небольшом количестве;
- артефакте.

12. Сфероциты — клетки сферической формы без центрального просветления.

Встречаются при:

- наследственном микросфероцитозе (но имеют уменьшенный диаметр);
- аутоиммунной гемолитической анемии;
- несовместимости по ABO;

- микроангиопатической гемолитической анемии;
- серповидно-клеточной гемолитической анемии;
- гиперспленизме;
- дефиците пируваткиназы;
- у новорожденных;
- после гемотрансфузий.

13. Эллиптоциты (овалоциты) — двояковогнутые эритроциты в форме эллипса с биполярным расположением основной массы гемоглобина.

Встречаются при:

- наследственном эллиптоцитозе;
- циррозах печени;
- большой талассемии;
- серповидно-клеточной анемии;
- дефиците железа;
- мегалобластной анемии;
- тяжелых бактериальных инфекциях;
- лейкоэритробластических реакциях;
- малярии;
- при любом варианте анемии может быть обнаружено до 10 % эллиптоцитов.

14. Эхиноциты (шишковидная клетка, ягодоподобная клетка, зубчатая клетка) — эритроциты, имеющие от 10 до 30 отростков одного размера, равномерно распределенных по поверхности клетки, клетка напоминает по форме морского ежа; возникают при изменениях клеточного микроокружения.

Обнаруживаются при:

- уремии;
- дегидратации;
- заболеваниях печени;

- дефиците пируваткиназы;
- язвенной болезни, осложненной кровотечением;
- карциноме желудка;
- немедленно после гемотрансфузий;
- гипофосфатемии;
- гипомагниемии;
- редкой врожденной анемии, обусловленной снижением концентрации K^+ в эритроците;
- артефакте.

Окраска

Окраска эритроцитов зависит от концентрации в них гемоглобина, формы клетки и присутствия базофильной субстанции (базофильная субстанция, состоящая из РНК и протопорфирина, присуща молодым эритроидным клеткам и исчезает при созревании эритроцита). Эритроциты, нормально насыщенные гемоглобином (средняя концентрация в пределах 33-36 %) в мазке крови имеют равномерную средней интенсивности розовую окраску — нормохромные эритроциты; при уменьшении концентрации гемоглобина эритроциты окрашиваются менее интенсивно — гипохромные эритроциты; в лептоцитах (плоских эритроцитах) окрашена только наиболее толстая периферическая часть в виде кольца.

Различная окраска отдельных эритроцитов в мазке крови — анизохромия. Наблюдается при постгеморрагических анемиях, нередко при железодефицитных анемиях.

Эритроциты, содержащие базофильную субстанцию, могут окрашиваться базофильно (при равномерном распределении базофильной субстанции) или чаще полихроматофильно (при пятнистом распределении, когда участки базофильной субстанции чередуются с участками гемоглобина). Полихроматофилы в фиксированных мазках, окрашенных азуром П-эозином, соответствуют обычно ретику-

лоцитам, в которых базофильная субстанция после специальной суправитальной окраски присутствует в виде нитей и гранул. Поэтому полихроматофилия и ретикулоцитоз обычно выявляются параллельно и имеют одинаковое клиническое значение.

Включения

Внутриэритроцитарные включения (в фиксированном мазке крови)

Ядро

Появление в периферической крови оксифильных (ортохромных) нормоцитов. Это последняя стадия перед удалением ядра и превращением клетки в ретикулоцит. Встречаются при выраженном анемическом кризе (интенсивный гемолиз, массивное кровотечение), лейкоэритробластических реакциях.

Тельца Жолли

Остатки ядра, сохранившиеся в эритроцитах из-за нарушенного обезьядривания нормоцитов, имеют круглую форму, окрашиваются в тон хроматина, содержатся в клетке по одному, реже по два. Встречаются при мегалобластной анемии, после спленэктомии или функциональном аспленизме, при дизэритропоэтических анемиях, у новорожденных.

Базофильная зернистость эритроцитов

Агрегированная базофильная субстанция в виде синих гранул, обнаруживается при мегалобластных, сидероахрестических анемиях, талассемии, свинцовой интоксикации, алкогольной интоксикации, отравлениях тяжелыми металлами, цитотоксическом действии лекарственных препаратов.

Кольца Кебота

Полные или неполные кольца либо посерьмеркообразная фигура; могут быть представлены гранулами красновато-синего цвета. Образуются из митотических нитей или ядерной мембраны. Обнаруживаются при мегалобластной анемии.

Кристаллы гемоглобина С

Шестиугольные или ромбовидные кристаллы, могут быть искривлены, неправильной формы, с более светлой зоной между кристаллами. Встречаются при SC-гемоглобинопатии.

Железосодержащие гранулы (тельца Паппенгеймера)

Это связанное с митохондриями внутриклеточное железо, не включенное в гемоглобин. Негемоглобиновое железо обнаруживают при световой микроскопии с использованием специальной цитохимической окраски (берлинская лазурь). Клетки, содержащие гранулы железа, называются сидеробластами, сидероцитами и сидерофагами.

Количество сидероцитов (зрелых эритроцитов с гранулами железа) в крови здоровых людей составляет от 0 до 1,1 %, гранул негемоглобинового железа в сидероцитах крови от 4 до 17 условных единиц, сидероцитов костного мозга здоровых людей от 0,2 до 2,1 %, число гранул от 2 до 34 условных единиц, содержание сидеробластов в костном мозге здоровых людей — от 2 до 46 %, число гранул железа от 2 до 115 условных единиц.

Сидеробласты обнаруживаются в повышенных количествах при сидероахрестических и гемолитических анемиях, после спленэктомии и при гипоспленизме; исчезают они при железодефицитной анемии.

Внутриэритроцитарные включения, обнаруживаемые при суправитальной окраске

Ретикулоциты

В норме эритроциты в окрашенных препаратах бесструктурны. Только в молодых эритроцитах (ретикулоцитах) при суправитальной окраске выявляется зернисто-нитчатая базофильная субстанция.

Подсчет ретикулоцитов производится на 1000 эритроцитов. В норме содержание ретикулоцитов в крови 2—15 %» (0,2-1,5 %). Возможен подсчет абсолютного количества ретикулоцитов, равного произведению процентного содержания ретикулоцитов и числа эритроцитов. В норме эта величина составляет 50 000-60 000 / мкл.

Уровень ретикулоцитов пропорционален активности эритропоэза: постоянно низкое число ретикулоцитов при анемии указывает на сниженный (дефектный) эритропоэз, в то же время повышенное число ретикулоцитов свидетельствует об его активации. Ретикулоцитоз (60-100 % и выше) сопровождает острое кровотечение (наблюдается на 3-4-й день после кровотечения), гемолитические анемии (как ответ на повышенную потребность в новых эритроцитах), увеличиваясь после острых эпизодов гемолиза до 200-250 %о (иногда и выше). В нелеченных случаях железодефицитной анемии количество ретикулоцитов в крови нормальное, мегалобластной анемии — пониженное.

Исследование ретикулоцитов при анемии важно не только для проведения дифференциального диагноза, но и для оценки эффективности проводимой терапии препаратами железа, витамином В₁₂, фолиевой кислотой. Степень ретикулоцитарного ответа зависит от количества и способа введения препарата, исходного уровня анемии, реактивности костного мозга. Число ретикулоцитов начинает увеличиваться с 4-го дня после начала лечения, достигает максимума на 7-10-й день (ретикулоцитарный криз) и возвращается к норме к концу третьей недели.

Тельца Гейнца

После инкубирования с ацетилфенилгидразином и окрашивания кристаллическим фиолетовым гемоглобин денатурируется и выглядит как синие округлые преципитаты. В нормальных эритроцитах содержится от 1 до 4 телец Гейнца, а при патологических состояниях — 5 и более. Обнаруживаются при дефиците Г-6-ФД, глутатионредуктазы, нестабильных гемоглобинах, при применении препаратов-окислителей.

Эритроцитарные параметры автоматического анализа крови

В настоящее время получили распространение автоматические гематологические анализаторы.

Приводим международные обозначения параметров анализа крови.

Лейкоциты	WBC, $\times 10^9/\text{л}$
Эритроциты	RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$
Гемоглобин	НУВ, г/л
Гематокрит	HCT, %
Средний объем эритроцита	MCV, fl (фл)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	MCH
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	MCHC, %
Широта распределения эритроцитов по объему	RDW, %
Тромбоциты	PLT, $\times 10^9/\text{л}$
Лимфоциты	LYM, %
Гранулоциты	GRAN, %
Лейкоциты среднего размера	MID, %
Средний объем тромбоцита	MPV, fl (фл)

Среди эритроцитарных параметров выделяют число эритроцитов, гематокрит, содержание гемоглобина и эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) и ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), то есть степень анизоцитоза эритроцитов. Автоматические анализаторы производят расчет эритроцитарных индексов самостоятельно, но при необходимости их можно определить и вручную, используя обычный клинический анализ крови и учитывая меньшую точность подсчета.

Установлено, что при некоторых патологических состояниях гематологический анализатор искажает показатели эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, что приводит к изменению MCV, MHC, MCHC. Например, количество эритроцитов может быть ложно завышено при лимфоцитарном лейкоцитозе выше $50 \times 10^9/\text{л}$ — в норме малые лимфоциты всегда подсчитываются как эритроциты, но в силу их малого числа существенного влияния на результаты не оказывают. Ложно низким число эритроцитов может быть при наличии в крови Холодовых агглютининов — анализатор считает агглютинированные группы эритроцитов как один объем. Гематологический анализатор определяет гематокрит с точностью до 1 %, в то время как ручной метод завышает результат на 2-3 % из-за невозможности полного удаления плазмы между клетками даже при центрифугировании. Объем остаточной межклеточной плазмы зависит от формы эритроцитов и ложно завышает гематокрит при серповидно-клеточной анемии, железодефицитной анемии, большом количестве клеточных фрагментов, при наличии криопротеинов и гигантских тромбоцитов.

Сведения, предоставляемые эритроцитарными индексами, имеют неодинаковую ценность. К наиболее диагностически значимым относятся MCV, MCHC, RDW.

MCV — отношение общего объема эритроцитов в данном объеме крови (Ht) к числу эритроцитов в том же объеме. Показатель MCV изменяется в течение жизни (табл. 11).

Значения MCV у детей разного возраста
[Miller D.etal., 1990]

Возраст	MCV, П (фл)
Новорожденный	128
1 нед	100-112
6 мес	78
1 год	77-79
4-5 лет и старше	80

Из таблицы видно, что у новорожденных объем клетки очень велик (128 фл), с конца первой недели показатель снижается и стабилизируется в возрасте 4-5 лет — нижняя граница нормы 80 фл. MCV ниже 80 фл расценивается как микроцитоз, выше 95 фл — как макроцитоз. Описано значительное количество состояний, при которых оценка MCV затруднена. Пациенты, имеющие две популяции эритроцитов (микро- и макроцитоз), могут иметь MCV в пределах нормы, так как анализатор выдает усредненное значение. При холодовой аутоагглютинации результат MCV может быть ложно завышенным и устраняется при нагревании пробы. Псевдоувеличение MCV может происходить при высоком ретикулоцитозе, а также при хроническом лимфолейкозе с высоким лимфоцитозом, при диабетическом кетоацидозе (как следствие гиперосмолярности плазмы). Увеличение MCV является ранним признаком мегалобластной анемии. Относительное занижение MCV может стать следствием состояний, характеризующихся увеличенным количеством фрагментов эритроцитов. Важно, что уменьшение диаметра эритроцитов при микросфероцитозе не сопровождается низким MCV. В связи с этим необходимо изучение мазка периферической крови с подсчетом диаметра эритроцитов и подробным описанием морфологии клеток.

Параметры MCH и MCHC у здоровых остаются стабильными независимо от возраста. MCH — отношение количества гемоглобина в 100 мл крови к числу эритроцитов в том же объеме крови. Так как содержание гемоглобина относительно постоянная величина, вариации MCH в основном оп-

ределяются величиной MCV. Поэтому данный показатель самостоятельного значения не имеет и всегда соотносится с MCV. МСНС — количество гемоглобина (г) в 100 мл эритроцитов (36 г/100 мл — предельная загрузка эритроцита гемоглобином при нормальном объеме эритроцита). Большее количество гемоглобина возможно в результате увеличения объема эритроцита. МСНС представляет собой не процент, а отношение веса к объему, поэтому термин «средняя концентрация гемоглобина» в эритроците неточен, так как касается не одного эритроцита, а 100 мл эритроцитной массы.

$$\frac{MCHC}{MCHC} \frac{Hb \text{ g/dL} \times 100}{Ht \%} = \frac{Hb \text{ g/dL}}{RBC \text{ } m^3/\text{ml} \times MCV \text{ fl}}$$

$$- \frac{MCHC \text{ pg}}{MCV \text{ fl}} \sim \frac{\text{g}}{\text{l}}$$

Нормальные значения эритроцитарных индексов составляют: MCV - 80-94 фл, MCH - 21-37 пг, МСНС - 32-36 г/л.

Диагностическое значение имеют RDW и гистограмма. В отличие от описания мазка периферической крови, RDW дает количественную оценку разброса эритроцитов по объему, то есть наглядно в цифрах помогает определить степень анизоцитоза. Гистограмма графически отражает частоту встречаемости эритроцитов разного объема.

Графический анализ распределения эритроцитов по их объему позволяет выявить микроцитоз, характерный для железодефицитной анемии, а также наблюдающийся при гипертиреозе, анемиях, сопровождающих заболевания, связанные с кровопотерей или нарушением утилизации железа и его включения в гемоглобин (злокачественные новообразования, системные заболевания соединительной ткани). Макроцитоз может характеризовать мегалобластное кроветворение при дефиците витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и некоторых врожденных нарушениях синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований. Макроцитоз встречается

также на фоне нормобластического кроветворения при гипотиреозе, апластических анемиях, миелодисплазии, новообразованиях, лейкозах, поражении печени, лечении противосудорожными препаратами и цитостатиками, алкоголизме. Наличие признаков анемии без нарушения объема эритроцитов характерно для ранней стадии дефицита железа, хронической почечной недостаточности, приобретенных гемолитических анемий, несфероцитарных гемолитических анемий (ферментопатий), вторичных анемий, развивающихся на фоне длительно текущих соматических заболеваний, возможно при апластических анемиях. Предметом анализа становится и сама форма гистограммы распределения эритроцитов по объему. Обычно гистограмма имеет унимодальную форму, то есть форму одиночного пика — гомогенная, «нормальная» форма гауссовского распределения, характерная для здорового человека. При нарушении эритропоэза величина RDW может и не изменяться, свидетельствовать о сохранении «нормального» распределения эритроцитов по объему. В зависимости от самой величины объема эритроцитов можно выделить следующие варианты: гомогенный микроцитарный — при талассемии; гомогенный нормоцитарный — при острой кровопотере, гемолизе, анемии при хроническом лимфолейкозе; гомогенный макроцитарный — при апластических анемиях, миелодиспластическом синдроме. При увеличении RDW гистограмма становится более широкой в основании с увеличением формы. При некоторых заболеваниях гистограмма может иметь более сложную форму — гетерогенный вид. Плато слева от пика свидетельствует о присутствии эритроцитарных фрагментов, что наблюдается при ожогах, травматическом повреждении клеток при наличии протезов клапанов сердца, при кризе серповидно-клеточной анемии, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, поздних стадиях мегалобластной анемии. Два пика эритроцитов между 50 и 140 фл указывают на присутствие двух популяций эритроцитов, одна из которых представлена клетками с измененными размерами (увеличенными или уменьшенными), а другая эритроцитами, введенными при трансфузии или образовав-

шимся после специфической терапии (например, при лечении железодефицитной анемии). Два пика эритроцитов, один из которых больше 140 фл, указывают на наличие эритроцитарных агглютининов. Дополнительный клеточный пик в зоне 200 фл может свидетельствовать о хроническом лимфолейкозе с преобладанием малых лимфоцитов, MCV при этом увеличивается, а MCHC становится ниже нормы. При увеличении RDW в зависимости от объема эритроцитов выделяют следующие варианты гистограммы: гетерогенный макроцитарный, гетерогенный нормоцитарный, гетерогенный микроцитарный.

Таким образом, расчетные показатели красной крови (MCV, MCH и RDW) дают возможность дифференцировать анемии: нормальные величины MCV, MCH и RDW в сочетании с низким уровнем эритроцитов и гемоглобина наблюдаются при гемолитической анемии; высокие значения MCV, MCH и RDW на фоне низкого уровня гемоглобина и эритроцитов характерны для мегалобластных анемий; снижение показателей MCV, MCH на фоне низкого содержания гемоглобина, нормальных цифр эритроцитов и высокого показателя RDW свидетельствуют о железодефицитной анемии.

Определение параметров автоматического анализа крови является скрининговым гематологическим исследованием, позволяющим при адекватной оценке полученных результатов сориентироваться в особенностях анемического синдрома и уточнить перечень необходимых специальных методов исследования.

Анемии, связанные с кровопотерей (постгеморрагические)

Острая постгеморрагическая анемия

Это состояние развивается в результате однократной массивной кровопотери.

Причины, приводящие к развитию острой постгеморрагической анемии у детей различных возрастных групп, представлены в табл. 12.

Клиническая картина

Небольшие кровопотери у детей старшего возраста не вызывают выраженных клинических симптомов и переносятся относительно хорошо. Значительная потеря крови детьми переносится хуже, чем взрослыми. Новорожденные особенно плохо переносят быстрые кровопотери. Потеря 10—15 % объема циркулирующей крови (ОЦК) у новорожденного вызывает симптомы шока, тогда как у взрослых потеря 10 % ОЦК компенсируется самостоятельно, без выраженных клинических расстройств. У детей старшего возраста к шоку приводит потеря 30—40 % ОЦК. Внезап-

ная потеря 50 % ОЦК несовместима с жизнью. В то же время, если кровотечение происходит относительно медленно, ребенок способен перенести потерю 50 % ОЦК и даже более.

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии складывается из двух синдромов — коллаптоидного и анемического, обусловленных резким уменьшением ОЦК. Признаки коллаптоидного синдрома преобладают над анемическим. Между степенью гиповолемии и стадией нарушения гемодинамики имеются четкие взаимоотношения (табл. 13). Централизация кровообращения возникает при дефиците ОЦК, равном 25 % от возрастной нормы (15 мл/кг), переходная стадия — при 35 % (20–25 мл/кг), а децентрализация — при 45 % (27–30 мл/кг). Признаки декомпенсации гемодинамики: тахикардия, артериальная гипотония, бледность кожи и слизистых оболочек, липкий пот, затуманенное сознание.

Таблица 12

Причины острой постгеморрагической анемии у детей

Новорожденные дети	Дети раннего возраста, дошкольники и школьники
/ . Кровотечения	I. Травмы, приведшие к наруж- ным и внутренним кровоте- чениям (особенно опасны профу- зные артериальные кровотечения при травме магистральных арте- рий: аорты, подвздошных, бед- ренных, плечевых).
1. Пренатальные	II. Кровотечения после мелких хирургических операций (экст- ракция зуба, тонзиллэктомия, аденотомия) - чаще у детей с фо- новой патологией системы ге- мостаза (наследственные тромбо- цитопатии, коагулопатии)
<i>1) фетоматеринские трансфузии</i> (спонтанные, вызванные наруж- ным поворотом плода за голову, травматическим амниоцентезом)	III. Ювенильные маточные кро- вотечения (чаще у девочек с фо- новой патологией системы гемо- стаза).
<i>2) интраплацентарные</i>	
<i>3) ретроплацентарные</i>	
Межблизнецовые	
2. Интранатальные	
<i>1) патология пуповины</i>	
Разрыв нормальной пуповины	
Разрыв варикозно-измененной пу- повины или аневризмы пуповины	
Гематомы пуповины	
Разрыв аномально расположенных сосудов пуповины	
<i>2) патология плаценты</i>	

Ранняя отслойка нормально расположенной плаценты

Предлежание плаценты

Повреждение плаценты при кесаревом сечении

Хориоангиома

Мультидольчатость плаценты

3. Постнатальные

1) наружные

Кровотечения из пупочных сосудов (травма сосудов пуповины, поднятие новорожденного выше уровня плаценты при непережатой пуповине)

Дефект ухода за остатком пуповины (прорезывание пупочных сосудов скобкой Раговина, недостаточно герметичная перевязка пуповинного остатка, слишком энергичное удаление пуповинного остатка в момент его отпадения)

Кишечные кровотечения

Ятрогенные (диагностические вентнепункции)

2) внутренние

Кефалогематома

Подапоневротические кровоизлияния

Субдуральные или субарахноидальные кровоизлияния

Внутрижелудочковые кровоизлияния

Забрюшинные кровоизлияния

Подкапсульные гематомы или разрывы печени

Разрывы селезенки

Н. Геморрагическая болезнь новорожденных

III. Патология системы гемостаза

1. Наследственные и приобретенные коагулопатии

2. Тромбоцитопеническая пурпура

/N. ДВС-синдром

Острая печеночная недостаточ-

IV. Стрессовые кровотечения (ожоги, почечная недостаточность, заболевания соединительной ткани и другие)

V. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта:

1. Варикозное расширение вен пищевода и желудка при синдроме портальной гипертензии

2. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки

3. Язвенно-некротический энтероколит

4. Дивертикул подвздошной кишки

5. Полип толстой кишки

5. Хиатальная грыжа

7. Ахалазия пищевода

8. Короткий пищевод

9. Трещина заднего прохода

VI. Лейкозы и злокачественные опухоли

VII. Апластические анемии

VIII. Патология системы гемостаза:

1. Наследственные и приобретенные тромбоцитопатии

2. Наследственные и приобретенные коагулопатии

3. Тромбоцитопеническая пурпура

IX. Кровотечения в момент хирургических операций при травмах сосудов

X. ДВС-синдром

XI. Разрыв аневризм сосудов с кровотечением во внутренние органы

XII. Кровотечение из гемангиом
XIII. Острая печеночная недостаточность

XIV. Ятрогенная анемия (в результате повторных многократных взятий крови для исследований)

Клинические признаки стадий нарушения гемодинамики при шоке

[Цыбулькин Э. К., 1994]

Стадия	Клиническая характеристика стадий шока
Централизация кровообращения	Психомоторное возбуждение или угнетение. Систолическое АД в пределах возрастной нормы или + 20 %. Уменьшение пульсового давления. Пульс напряжен, тахикардия до 150 % от возрастной нормы, иногда брадикардия. Одышка. Кожные покровы бледные, холодные, «мраморность», цианотичный оттенок слизистых оболочек, ногтевых лож.
Переходная	Ребенок заторможен. Систолическое АД снижено, но не более, чем до 60 % от возрастной нормы. Пульс слабого наполнения, частота более 150 % ударов от возрастной нормы. Одышка. Резко выражена бледность кожных покровов, отчетливый акроцианоз. Олигурия.
Децентрализация кровообращения	Ребенок заторможен. Систолическое АД ниже 60 % от возрастной нормы, диастолическое АД не определяется. Пульс нитевидный, тахикардия более 150 % от возрастной нормы. Кожные покровы бледно-цианотичные. Дыхание частое, поверхностное. Центральное венозное давление выше или ниже нормы в зависимости от степени сердечной недостаточности. Повышение кровотоковости тканей. Анурия.
Терминальная	Клиника агонального состояния.

Клиническая картина острой постгеморрагической анемии у новорожденных имеет свои особенности. Отмечается бледность кожных покровов и слизистых оболочек, адинамия, мышечная гипотония, слабый крик, одышка, стонущее дыхание, приступы апноэ, тахикардия, нередко систолический шум, западение передней брюшной стенки (связано со спазмом кровеносных сосудов органов брюшной полости).

Клинические данные у некоторых новорожденных не соответствуют тяжести анемии. При острой кровопотере могут быть признаки гиповолемии (тахикардия, тахипноэ,

нитевидный пульс, артериальная гипотония, вялость, симптом белого пятна более 3 с) при нормальном цвете кожных покровов. Бледность может появиться отсроченно — через несколько часов или на 2-3-й день. Если бледность отмечается, то важным признаком анемии является отсутствие ее динамики на фоне оксигенотерапии.

При постгеморрагическом шоке клинические проявления могут развиваться в течение ближайшего времени после кровопотери: тахикардия (свыше 160 уд/мин), тахипноэ, приступы апноэ, резкая артериальная гипотония (у доношенного новорожденного систолическое давление ниже 50 мм рт. ст., а у недоношенных менее 45 мм рт. ст., у детей с очень низкой массой тела при рождении — ниже 35-40 мм рт. ст.), признаками которой могут быть отсутствие прощупываемого пульса на лучевой и кубитальных артериях, олигурия или анурия, летаргия или кома. Развитие указанной клиники II стадии шока может быть отдалено от момента кровотечения на 6-12 ч и даже 24-72 ч [Цыбулькин Э. К., 1996].

Отсутствие гепатоспленомегалии, отеков, иктеричности помогает в дифференциальной диагностике с гемолитической болезнью новорожденных.

Диагноз

Диагноз острой постгеморрагической анемии и геморрагического шока устанавливают на основании совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных. Основное значение имеют клинические данные, частота пульса, артериальное давление, диурез.

Гематологическая картина острой постгеморрагической анемии зависит от периода кровопотери. В ранний период кровопотери (рефлекторная сосудистая фаза компенсации) в связи с поступлением депонированной крови в сосудистое русло и уменьшением ее объема в результате рефлекторного сужения значительной части капилляров количественные показатели эритроцитов и гемоглобина в единице объема

крови находятся на относительно нормальном уровне и не отражают истинной анемизации. Это также обусловлено тем, что происходит параллельная потеря как форменных элементов, так и плазмы крови. Ранними признаками кровопотери являются лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом влево и тромбоцитоз, которые отмечаются уже в первые часы после кровопотери. Выраженная анемия после кровопотери выявляется не сразу, а спустя 1–3 дня, когда наступает так называемая гидремическая фаза компенсации, характеризующаяся поступлением в кровеносную систему тканевой жидкости. В этой фазе прогрессирующе уменьшается количество эритроцитов и гемоглобина, выявляется истинная степень анемизации без снижения цветового показателя, то есть анемия имеет нормохромный характер и является нормоцитарной. Через 4–5 дней после кровопотери наступает костномозговая фаза компенсации. Она характеризуется наличием в периферической крови большого количества ретикулоцитов, а у детей раннего возраста могут появляться нормоциты. Установлено, что при острой постгеморрагической анемии значительно увеличивается пролиферативная активность костного мозга — эффе́ктивный эритропоэз увеличивается примерно в 2 раза по сравнению с нормой. Эти изменения объясняют усилением продукции эритропоэтинов в ответ на гипоксию. Одновременно с высоким ретикулоцитозом в периферической крови обнаруживают молодые клетки гранулоцитарного ряда, отмечается сдвиг влево, иногда до метамиелоцитов и миелоцитов на фоне лейкоцитоза. Восстановление массы эритроцитов происходит в течение 1–2 мес в зависимости от объема кровопотери. При этом расходуется запасной фонд железа организма, который восстанавливается спустя несколько месяцев. Это может приводить к развитию латентного или явного дефицита железа, при котором в периферической крови может отмечаться микроцитоз, гипохромия эритроцитов.

У новорожденных важна комплексная клинико-лабораторная оценка тяжести анемии. У новорожденных первой недели жизни критериями анемии являются: уровень НЬ ниже 145 г/л, количество эритроцитов менее $4,5 \times 10^{12}/л$,

Ht менее 40 %. Для диагностики анемии на второй неделе жизни используются эти же показатели, на 3-й неделе и позднее анемию диагностируют при уровне Hb < 120 г/л, количестве эритроцитов менее 4×10^{12} /л. Если в анамнезе новорожденного есть факторы риска развития постгеморрагической анемии, полный клинический анализ крови необходим при рождении и далее следует определять уровень Hb и Ht в первые сутки жизни каждые 3 часа после. В анализе периферической крови уровень Hb и количество эритроцитов первоначально могут быть даже нормальными, но уже через несколько часов в результате гемодинамики уменьшаются. Анемия нормохромная, могут быть тромбоцитоз, лейкоцитоз со сдвигом влево. При постгеморрагическом шоке ОЦК всегда ниже 50 мл/кг массы тела, а центральное венозное давление (ЦВД) ниже 4 см вод. ст. (0,392 кПа) вплоть до отрицательных величин [Цыбулькин Э. К., 1996].

Лечение

Лечение больного с острой кровопотерей зависит от клинической картины и объема кровопотери. Госпитализации подлежат все дети, у которых по клиническим или анамнестическим данным предполагается кровопотеря более 10 % ОЦК.

Объем циркулирующей крови и показатели гемодинамики должны быть оценены немедленно. Исключительно важно многократно и точно определять основные показатели центральной гемодинамики (ЧСС, АД и их ортостатические изменения). Внезапное увеличение ЧСС может быть единственным признаком рецидива кровотечения (особенно при остром желудочно-кишечном кровотечении). Ортостатическая гипотония (снижение систолического АД > 10 мм рт. ст. и увеличение ЧСС > 20 уд./мин при переходе в вертикальное положение) свидетельствуют об умеренной кровопотере (10-20 % ОЦК). Артериальная гипотония в положении лежа свидетельствует о большой кровопотере (> 20 % ОЦК).

Общепринято, что при острой кровопотере гипоксия возникает у ребенка после потери $> 20\%$ ОЦК. Дети ввиду более низкого, чем у взрослых, сродства гемоглобина к кислороду способны в ряде случаев компенсировать кровопотерю и при уровне НЬ < 70 г/л. Решать вопрос о трансфузии у каждого ребенка нужно индивидуально, учитывая помимо величины кровопотери, показателей гемодинамики и красной крови такие факторы, как способность компенсировать сниженную кислородную функцию, наличие сопутствующих заболеваний и др.

Лечение больного начинается как с немедленной остановки кровотечения, так и выведения ребенка из шока. В борьбе с шоком основную роль играет восстановление ОЦК кровезаменителями и компонентами крови. Объем кровопотери должен быть замещен эритроцитной массой или (при ее отсутствии) цельной кровью малых (до 5-7 дней) сроков хранения. Трансфузии кристаллоидных (раствор Рингера, $0,9\%$ раствор NaCl, лактасол) и/или коллоидных (реополиглюкин, 8% раствор желатиноля, 5% раствор альбумина) кровезаменителей должны предшествовать гемотрансфузиям, что позволяет восстановить ОЦК, купировать нарушения микроциркуляции и гиповолемию. Целесообразно первоначально ввести 20% раствор глюкозы (5 мл/кг) с инсулином, витамином B_{12} и кокарбоксилазой ($10-20$ мг/кг). Скорость введения кровезаменителей в условиях остановленного кровотечения должна быть минимум 10 мл/кг/ч. Объем переливаемых кровезамещающих растворов должен превышать (приблизительно в 2-3 раза) объем эритроцитной массы.

При восстановлении ОЦК кровезаменителями необходимо следить, чтобы гематокрит был не ниже $0,25$ л/л в связи с опасностью развития гемической гипоксии. Трансфузия эритроцитной массы возмещает дефицит эритроцитов и купирует острую гипоксию. Дозу гемотрансфузии выбирают индивидуально в зависимости от величины кровопотери: $10-15-20$ мл/кг массы, при необходимости и более. Восстановление гемодинамики, в том числе центрального венозного давления (до $6-7$ мм вод. ст.), является

показателем достаточности и эффективности инфузионно-трансфузионной терапии острой кровопотери.

Показаниями к трансфузии эритроцитарной массы при острой кровопотери являются [Аграненко В. А. 1996]:

- 1) острая кровопотеря $> 15-20\%$ ОЦК с признаками гиповолемии, не купируемая трансфузиями кровезаменителей;
- 2) операционная кровопотеря $> 15-20\%$ ОЦК (в сочетании с кровезаменителями);
- 3) послеоперационный $Ht < 0,25$ л/л с клиническими проявлениями анемии ($Ht < 0,35$ л/л, $Hb < 120$ г/л) при тяжелых рестриктивных заболеваниях (искусственная вентиляция легких);
- 4) $Ht < 0,25$ л/л $Hb < 80$ г/л с клиническими проявлениями анемии, активное кровотечение;
- 5) ятрогенная анемия ($< 5\%$ ОЦК) вследствие взятия проб крови на лабораторные исследования ($Ht < 0,40-0,30$ л/л).

Показания к переливаниям крови: острая массивная кровопотеря, операции на открытом сердце. Необходимо помнить, что при переливании крови велик риск передачи вирусных инфекций (гепатита, цитомегаловируса, ВИЧ), сенсибилизации.

Новорожденные с острой постгеморрагической анемией и геморрагическим шоком требуют интенсивной терапии. Новорожденный в состоянии шока должен быть помещен в кувет или под источник лучистого тепла, чтобы поддержать температуру тела на уровне $36,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, и обеспечен ингаляциями кислородно-воздушных смесей.

Показаниями к гемотрансфузиям у новорожденных являются [Тодд А., 1992]:

- 1) анемия с сократительной сердечной недостаточностью (по 1 мл/кг массы тела, медленно в течение 2—4 ч); повторные переливания, если необходимо;
- 2) $Hb < 100$ г/л с симптомами анемии;
- 3) $Hb < 130$ г/л у детей с тяжелыми респираторными болезнями;

4) $Hb < 130$ г/л при рождении;

5) потеря ОЦК 5-10 %.

Для трансфузии используют эритроцитную массу (давностью не более 3 дней консервации), которую в количестве 10-15 мл/кг массы тела вводят медленно (3-4 капли в минуту). Это приводит к повышению уровня гемоглобина на 20-40 г/л. При тяжелых анемиях необходимое количество эритроцитной массы для переливания рассчитывают по формуле Найбурта —Стокмана (1997):

$$y = \frac{m \text{ (кг)} \times \text{дефицит } Hb \text{ (г/л)} \times OI\text{К (мл/кг)}}{200}$$

где V — необходимое количество эритроцитной массы, 200 — обычный уровень Hb в эритроцитной массе в г/л.

Например, у ребенка с массой тела 3 кг выявлена анемия с уровнем Hb 150 г/л, значит дефицит $Hb = 150 - 100 = 50$ г/л. Требуемое количество эритроцитной массы составит $3,0 \times 85 \times 50/200 = 64$ мл. При очень низких уровнях Hb у ребенка желательным уровнем Hb , по которому определяют дефицит Hb , считают величину 130 г/л.

Показаниями к переливанию эритроцитной массы у детей старше первых дней жизни являются уровни Hb ниже 100 г/л, а у детей старше 10 дней — 81-90 г/л.

Во избежание осложнений массивной гемотрансфузии (острая сердечная недостаточность, цитратная интоксикация, калиевая интоксикация, синдром гомологичной крови) общий объем гемотрансфузии не должен превышать 60 % ОЦК. Остальной объем восполняется плазмозаменителями: коллоидными (реополиглюкин, 5 % раствор альбумина) или кристаллоидными (раствор Рингера, 0,9 % раствор $NaCl$). Если ребенку, находящемуся в постгеморрагическом шоке, невозможно срочно произвести гемотрансфузию, то начинают лечение плазмозаменителями, поскольку несоответствие объема циркулирующей крови и емкости сосу-

дистого русла должно быть ликвидировано немедленно. Пределом гемодилюции в первые часы жизни считают показатель гематокрита 0,35 л/л и количество эритроцитов $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$. При достижении этой границы восполнение ОЦК необходимо продолжить гемотрансфузиями.

Об эффективности терапии острой постгеморрагической анемии судят по нормализации окраски и температуры кожи и слизистых оболочек, повышению систолического артериального давления до 60 мм рт. ст., восстановлению диуреза. При лабораторном контроле: уровень НЬ 120-140 г/л, гематокрит 0,45-0,5 л/л, ЦВД в пределах 4-8 см вод. ст. (0,392-0,784 кПа), ОЦК выше 70-75 мл/кг.

Больному с острой постгеморрагической анемией необходим постельный режим. Ребенка согревают, дают обильное питье.

По показаниям назначают сердечно-сосудистые средства, препараты, улучшающие микроциркуляцию.

По окончании острого периода назначают полноценную диету, обогащенную белками, микроэлементами, витаминами. Учитывая истощение запасов железа, назначают лечение препаратами железа.

Прогноз

Прогноз при острых кровопотерях зависит от основного заболевания, на почве которого возникло кровотечение, массивности и быстроты кровопотери, возрастных и индивидуальных особенностей организма ребенка.

Хроническая постгеморрагическая анемия

Развивается вследствие длительно повторяющихся необильных кровотечений. Хроническая постгеморрагическая анемия у детей является основной причиной железодефицитных состояний.

Причинами повторных небольших кровопотерь могут быть следующие патологические состояния:

1. Заболевания желудочно-кишечного тракта: эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, полипоз, диафрагмальная грыжа, дупликатура слизистой, дивертикулез и другие.
2. Гельминтозы: трихоцефалез, анкилостомидоз, аскаридоз.
3. Опухоли (в том числе, гломусные).
4. Заболевания почек: хронический гломерулонефрит, мочекаменная болезнь.
5. Заболевания легких: синдром Целена — Геллерстедта (гемосидероз легких).
6. Заболевания печени: цирроз с развитием синдрома портальной гипертензии, печеночная недостаточность.
7. Маточные кровопотери: меноррагии различного генеза, дисфункциональные маточные кровотечения, эндометриоз, миома матки и другие.
8. Патология системы гемостаза: наследственные и приобретенные тромбоцитопатии, коагулопатии, вазопатии.
9. Ятрогенные кровопотери: частые заборы крови для исследований, кровопотери во время экстракорпоральных методов лечения (гемодиализ, плазмаферез).

У новорожденных первой недели жизни самой частой причиной хронической постгеморрагической анемии являются фетоматеринские трансфузии. Фетоматеринские трансфузии диагностируют приблизительно у 50 % беременных, но значительные объемы фетальной кровопотери (> 30 мл) обнаруживают в 1 % случаев. Фетоматеринские трансфузии считаются единственной причиной истинной железодефицитной анемии у новорожденных. Диагноз основывается на обнаружении фетальных эритроцитов в кро-

вотоке матери и выявлению у нее повышенного уровня фетального гемоглобина. Для диагностики используют тест Кляйнхауэра — Бетке, основанный на феномене вымывания НbА из эритроцитов в цитратно-фосфатном буфере. После соответствующей обработки мазка периферической крови матери эритроциты с НbF (эритроциты плода) видны как ярко-красные, тогда как эритроциты с НbА (то есть материнские) — как бледные клеточные тени.

Причиной развития хронической постгеморрагической анемии у новорожденных могут быть и послеродовые геморрагии, повторные взятия крови для лабораторных исследований. Послеродовые кровоизлияния во внутренние органы и головной мозг развиваются вследствие акушерской родовой травмы и нарушений в системе гемостаза (наследственные и приобретенные коагулопатии, тромбоцитопении, ДВС-синдром), а также на фоне перинатальной патологии (асфиксия, внутриутробные и приобретенные инфекции).

Хроническая постгеморрагическая анемия характеризуется медленным развитием. Дети сравнительно легко переносят хронические кровопотери. Организм ребенка благодаря компенсаторным механизмам легче приспосабливается к хроническим кровопотерям, чем к острым, несмотря на то, что общее количество потерянной крови может быть значительно большим.

При исследовании кинетики эритрона установлено, что при хронической постгеморрагической анемии пролиферативная активность эритрона снижается, возрастает неэффективный эритропоэз, укорачивается длительность жизни эритроцитов. Компенсация анемии (с учетом перехода на более низкий уровень показателей периферической крови) достигается за счет расширения плацдарма кроветворения. В результате хронических кровопотерь постоянно истощается депо железа и развивается сидеропения. Вследствие дефицита железа развиваются и различные гиповитаминозы (В, С, А); нарушается обмен микроэлементов (в эритроцитах снижается концентрация меди, увеличивается уровень никеля, ванадия, марганца, цинка).

Клиническая картина

Зависит от степени тяжести анемии. При уровне гемоглобина 90—100 г/л дети чувствуют себя удовлетворительно и анемия длительное время может оставаться незамеченной.

Клиника хронической постгеморрагической анемии эквивалентна клинике железодефицитной анемии. Дети жалуются на слабость, головокружение, шум в ушах, ухудшение аппетита, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Кожа бледная с восковидным оттенком или фарфорово-бледная. Слизистые бледные. Характерна сухость и шершавость кожи, заеды, сглаженность сосочков языка, мягкость и повышенная ломкость ногтей и волос. Возможна одутловатость лица, пастозность голеней. У части больных отмечается субфебрилитет. Границы сердца смещены влево, выслушивается систолический шум, тахикардия, на яремных венах — «шум волчка». Артериальное давление может умеренно снижаться.

Клиника хронической постгеморрагической анемии у новорожденных: бледность кожных покровов и слизистых оболочек, умеренная тахикардия с нежным систолическим шумом на верхушке сердца, тахипноэ. Могут быть увеличены печень и селезенка за счет развития в них очагов экстрамедуллярного кроветворения. При этом, если постгеморрагическая анемия вызвана кровоизлиянием в органы брюшной полости (надпочечники, печень, селезенку), то клиническая картина может быть как бы двухэтапной — умеренно выраженные признаки анемии сменяются на 3-5-й день жизни вследствие резкого нарастания гематомы и разрыва органов, развитием клиники постгеморрагического шока и клиникой непроходимости или надпочечниковой недостаточности [Цыбулькин Э. К., 1996].

Лабораторные данные

В клиническом анализе крови гипохромная нормо- или умеренно гиперрегенераторная анемия. Наблюдается мик-

роцитоз, анизоцитоз, пойкилоцитоз. Характерна лейкопения с относительным лимфоцитозом.

Уровень железа в сыворотке крови снижен, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки повышены, коэффициент насыщения трансферрина снижен.

На ЭКГ — снижена амплитуда зубцов Р и Т, признаки нарушения питания миокарда.

Диагностировав хроническую постгеморрагическую анемию, очень важно выяснить ее причину. Направление и характер обследований определяются индивидуально с учетом клинико-анамнестических данных. У всех больных, независимо от данных анамнеза и клинической картины, необходимо пятикратно исследовать кал на яйца гельминтов.

Лечение

Лечение в первую очередь направлено на ликвидацию источника кровотечения и восстановление баланса железа.

Диета больного обогащается продуктами, содержащими повышенное количество железа, овощами, фруктами. Количество белка в диете увеличивают на 0,5-1 г/кг массы больного по сравнению с возрастной нормой.

При хронической постгеморрагической анемии показания к гемотрансфузиям устанавливаются на основании общего состояния больного и клинической симптоматики: резистентности к терапии препаратами железа, выраженном прогрессировании анемии ($Hb < 70$ г/л, $Ht < 0,35$ л/л), появлении сердечно-легочной недостаточности с симптомами гипоксии, недостаточности компенсаторных и регуляторных механизмов. Новорожденным с хронической постгеморрагической анемией трансфузии эритроцитной массы (10-15 мл/кг) показаны при уровне $Hb < 100$ г/л на 1-й неделе жизни и ниже 81-90 г/л в дальнейшем.

Назначают лечение препаратами железа, витаминотерапию.

Прогноз

При хронической постгеморрагической анемии прогноз зависит от возможностей лечения основного заболевания, своевременности назначения препаратов железа, рациональности режима, диеты.

Железодефицитные анемии

Железодефицитная анемия (ЖДА) — это клинико-гематологический синдром, в основе которого — нарушение синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа.

ЖДА является самым распространенным анемическим синдромом и составляет приблизительно 80 % среди всех анемий. По данным ВОЗ, число людей, страдающих дефицитом железа, достигает 200 млн человек. Чаще всего ЖДА выявляется у детей раннего возраста, беременных и женщин детородного возраста. В развитых странах Европы и на территории России около 10 % женщин детородного возраста страдают ЖДА, а у 20 % женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Частота железодефицитных состояний в виде скрытого дефицита железа в некоторых регионах России (Крайний Север, Восточная Сибирь, Северный Кавказ) достигает 50-60 %. Распространенность ЖДА у детей в России и развитых европейских странах составляет около 50 % у детей младшего возраста и 20 % у детей старшего возраста [Дворецкий Л. И., 1997].

Метаболизм железа

Для более глубокого понимания изменений, происходящих при ЖДА, представляется целесообразным кратко описать метаболизм железа в организме человека.

Железо -- один из основных микроэлементов организма: его содержание составляет 0,0065 % массы тела, т. е. около 4-5 г у взрослого человека. Биологическая роль железа связана со способностью легко окисляться и восстанавливаться. Ферропротеины транспортируют кислород и передают электроны, то есть являются непосредственными участниками процессов тканевого дыхания.

Распределение железа в организме представлено на схеме 2.

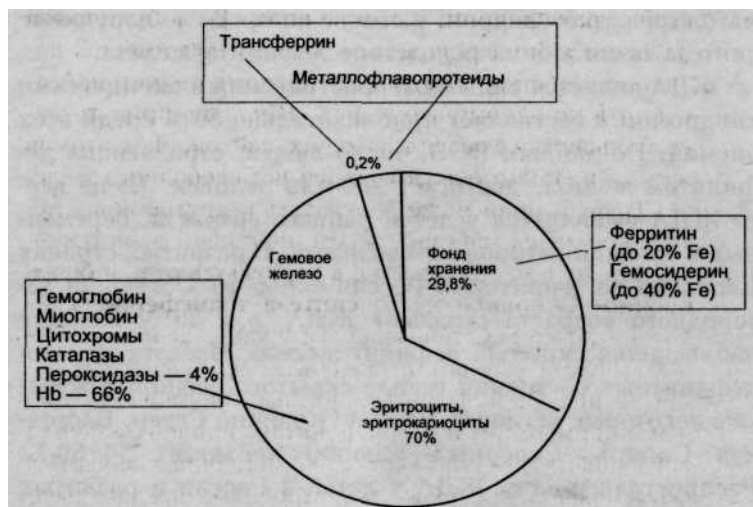


Схема 2. Распределение железа в организме.

1. 70 % общего количества железа в организме входит в состав гемопротеинов; это соединения, в которых железо связано с порфирином. Основной представитель этой группы — гемоглобин (58 % железа); кроме того, в эту группу входят миоглобин (8 % железа), цитохромы, пероксидазы, каталазы (4 % железа).
2. Группа негемовых ферментов — ксантиноксидаза, НАДН-дегидрогеназа, аконитаза; эти железосодержащие ферменты локализуются в основном в митохондриях, играют важную роль в процессе окислительного фосфорилирования, транспорте электронов. Они содержат очень мало металла и не влияют на общий баланс железа; однако их синтез зависит от обеспечения тканей железом.
3. Транспортная форма железа — трансферрин, лактоферрин, низкомолекулярный переносчик железа. Основным транспортным ферропротеином плазмы является трансферрин. Этот белок р-глобулиновой фракции с молекулярным весом 86 000 имеет 2 активных участка, каждый из которых может присоединить по одному атому Fe^{3+} . В плазме присутствует больше железосвязывающих сайтов, чем атомов железа и, таким образом, в ней нет свободного железа. Трансферрин может связывать и другие ионы металлов — медь, марганец, хром, но с иной селективностью, а железо связывается в первую очередь и более прочно. Основное место синтеза трансферрина — клетки печени. С повышением уровня депонированного железа в гепатоцитах синтез трансферрина заметно снижается. Трансферрин, несущий железо, авиден к нормоцитам и ретикулоцитам, причем величина поглощения металла зависит от наличия свободных рецепторов на поверхности эритроидных предшественников. На мембране ретикулоцита значительно меньше участков связывания для трансферрина, чем на пронормоците, то есть по мере старения эритроидной клетки захват железа уменьшается. Низкомолекулярные переносчики железа обеспечивают транспорт железа внутри клеток.

4. Депонированное, резервное или запасное железо может находиться в двух формах — ферритин и гемосидерин. Соединение резервного железа состоит из белка апоферритина, молекулы которого окружают большое количество атомов железа. Ферритин — соединение коричневого цвета, растворимо в воде, содержит 20 % железа. При избыточном накоплении железа в организме резко возрастает синтез ферритина. Молекулы ферритина имеются практически во всех клетках, но особенно много их в печени, селезенке, костном мозге. Гемосидерин присутствует в тканях в виде бурого, гранулярного, нерастворимого в воде пигмента. Содержание железа в гемосидерине выше, чем в ферритине — 40 %. Повреждающее действие гемосидерина в тканях сопряжено с повреждением лизосом, накоплением свободных радикалов, что приводит к гибели клетки. У здорового человека 70 % резервного железа находится в виде ферритина, а 30 % — в виде гемосидерина. Скорость использования гемосидерина значительно ниже, чем ферритина. О запасах железа в тканях можно судить на основании гистохимических исследований, применяя полуколичественный метод оценки. Подсчитывают число сидеробластов — ядерных эритроидных клеток, содержащих разное количество гранул негемового железа.

Особенность распределения железа в организме детей младшего возраста заключается в том, что у них выше содержание железа в эритроидных клетках и меньше железа приходится на мышечную ткань.

Регуляция баланса железа базируется на принципах почти полной реутилизации эндогенного железа и поддержания необходимого уровня за счет всасывания в желудочно-кишечном тракте. Полупериод выведения железа составляет 4-6 лет.

Всасывание железа

Абсорбция происходит главным образом в двенадцатиперстной кишке и начальном отделе тощей кишки. При де-

фиците железа в организме зона всасывания распространяется в дистальном направлении. В суточном рационе обычно содержится около 10-20 мг железа, однако в желудочно-кишечном тракте абсорбируется лишь 1-2 мг. Всасывание гемового железа значительно превосходит поступление неорганического. По поводу влияния валентности железа на его всасывание в желудочно-кишечном тракте нет однозначного мнения. В. И. Никуличева (1993) считает, что Fe^{H} практически не всасывается ни при нормальных, ни при избыточных концентрациях. По данным других авторов, всасывание железа не зависит от его валентности [Калиничева В. И., 1983; Ноздрихина Л. Р. и др., 1985]. Установлено, что решающее значение имеет не валентность железа, а его растворимость в двенадцатиперстной кишке при щелочной реакции. Желудочный сок и соляная кислота участвуют во всасывании железа, обеспечивают восстановление окисной формы (Fe^{H}) в закисную (Fe^{2+}), ионизацию, образование доступных для всасывания компонентов, но это относится только к негемовому железу и не является главным механизмом регуляции абсорбции.

Процесс всасывания гемового железа не зависит от желудочной секреции. Гемовое железо всасывается в виде порфириновой структуры и только в слизистой оболочке кишки происходит его отщепление от гема и образование ионизированного железа. Железо лучше всасывается из мясных продуктов (9—22 %), содержащих гемовое железо, и значительно хуже — из растительных (0,4-5 %), где есть негемовое железо. Из мясных продуктов железо усваивается по-разному: из печени железо всасывается хуже, чем из мяса, так как в печени железо содержится в виде гемосидерина и ферритина. Кипячение овощей в большом количестве воды может снизить содержание железа на 20 %.

Уникальной является абсорбция железа из грудного молока, хотя содержание его низкое — 1,5 мг/л. Кроме того, грудное молоко повышает абсорбцию железа из других продуктов, употребляемых одновременно с ним.

В процессе пищеварения железо попадает в эритроцит, откуда по градиенту концентрации переходит в плазму крови. При дефиците железа в организме ускоряется его перенос из просвета желудочно-кишечного тракта в плазму. При избытке железа в организме основная часть железа задерживается в клетках слизистой кишки. Эритроцит, нагруженный железом, продвигается от основания к вершине ворсинки и теряется со слущенным эпителием, что предотвращает избыточное поступление металла в организм.

На процесс всасывания железа в желудочно-кишечном тракте оказывают влияние различные факторы. Присутствие в пище оксалатов, фитатов, фосфатов, танина снижает всасывание железа, так как эти вещества образуют с железом комплексы и выводят его из организма. Напротив, аскорбиновая, янтарная и пировиноградная кислоты, фруктоза, сорбит, алкоголь усиливают всасывание железа.

В плазме железо связывается со своим переносчиком — трансферрином. Этот белок транспортирует железо преимущественно в костный мозг, где железо проникает в эритрокарициты, а трансферрин возвращается в плазму. Железо попадает в митохондрии, где и происходит синтез гема.

Дальнейший путь железа из костного мозга можно описать так: при физиологическом гемолизе из эритроцитов освобождается 15-20 мг железа в сутки, которое утилизируется фагоцитирующими макрофагами; затем основная его часть снова идет на синтез гемоглобина и лишь небольшое количество остается в виде запасного железа в макрофагах.

30 % от общего содержания железа в организме используется не для эритропоэза, а откладывается в депо. Железо в виде ферритина и гемосидерина хранится в паренхиматозных клетках, главным образом, в печени и селезенке. В отличие от макрофагов, паренхиматозные клетки очень медленно расходуют железо. Поступление железа в паренхиматозные клетки увеличивается при значительном избытке железа в организме, гемолитических анемиях, апластических анемиях, почечной недостаточности и уменьшается

при выраженном дефиците металла. Освобождение железа из этих клеток повышается при кровотечении и снижается при гемотранфузиях.

Общая картина обмена железа в организме будет неполной, если не учитывать тканевое железо[^]. Количество железа, которое входит в состав ферроэнзимов, мало — всего 125 мг, но значение ферментов тканевого дыхания трудно переоценить: без них была бы невозможна жизнь любой клетки. Запас железа в клетках позволяет избежать прямой зависимости синтеза железосодержащих ферментов от колебаний его поступления и расходования в организме.

Физиологические потери и особенности обмена железа

Физиологические потери железа из организма у взрослого человека составляют около 1 мг в сутки. Железо теряется вместе с отшелушивающимся эпителием кожи, эпидермальными придатками, потом, с мочой, калом, со слущивающимся кишечным эпителием. У женщин, кроме того, присоединяется потеря железа с кровью во время менструации, в период беременности, родов, лактации, что составляет около 800-1000 мг. Обмен железа в организме представлен на схеме 3. Интересно отметить, что содержание железа в сыворотке и насыщение трансферрина меняются в течение суток. Наблюдают высокие концентрации железа в сыворотке в утренние часы и низкие значения в вечернее время. Лишение людей сна приводит к постепенному уменьшению содержания железа в сыворотке.

На метаболизм железа в организме оказывают влияние микроэлементы: медь, кобальт, марганец, никель. Медь необходима для усвоения и транспорта железа; ее влияние осуществляется через цитохромоксидазу, церулоплазмин. Действие марганца на процесс кроветворения неспецифично и связано с его высокой окислительной способностью.

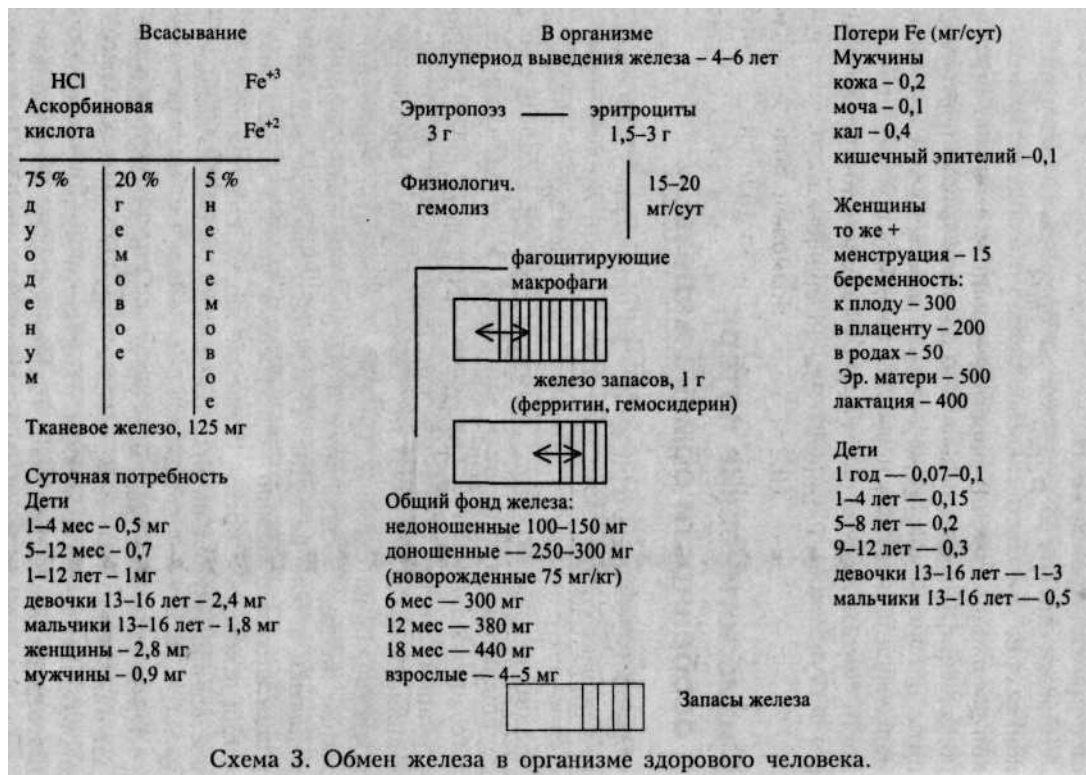


Схема 3. Обмен железа в организме здорового человека.

Чтобы понять, почему дефицит железа наиболее часто встречается у детей младшего возраста, девушек-подростков и женщин детородного возраста, рассмотрим особенности обмена железа в этих группах.

Накопление железа у плода происходит в течение всей беременности, однако наиболее интенсивно (40 %) в последний триместр. Поэтому недоношенность в 1-2 мес приводит к сокращению обеспеченности железом в 1,5-2 раза по сравнению с доношенными детьми. Известно, что у плода имеется положительный баланс железа, идущий против градиента концентрации в пользу плода. Плацента более интенсивно захватывает железо, чем костный мозг беременной, и обладает способностью усваивать железо из гемоглобина матери.

О влиянии дефицита железа у матери на запасы этого микроэлемента у плода имеются противоречивые сведения. Одни авторы полагают, что сидеропения беременной не влияет на запасы железа у плода; другие считают, что имеется прямая зависимость. Можно допустить, что при снижении содержания железа в организме матери развивается дефицит запасов железа у новорожденного. Однако развитие железодефицитной анемии вследствие врожденного дефицита железа маловероятно, так как частота развития ЖДА, уровень гемоглобина и сывороточное железо в первые сутки после рождения и в последующие 3—6 мес не отличаются у детей, родившихся от здоровых матерей, и матерей с ЖДА. Содержание железа в организме новорожденного доношенного и недоношенного ребенка составляет 75 мг/кг.

У детей, в отличие от взрослых, алиментарное железо должно не только восполнить физиологические потери этого микроэлемента, но и обеспечить потребности роста, что составляет в среднем 0,5 мг/кг в сутки.

Таким образом, основными предпосылками к развитию дефицита железа у недоношенных, детей от многоплодной беременности, детей до 3 лет являются:

- быстрое истощение запасов при недостаточном экзогенном поступлении железа;

- повышенная потребность в железе.

Особенностью обмена железа у подростков, особенно у девушек, является выраженное несоответствие между повышенной потребностью в этом микроэлементе и низким его поступлением в организм. Причины такого несоответствия: быстрый рост, плохое питание, занятия спортом, обильные менструации, исходный низкий уровень железа.

У женщин детородного возраста основными факторами, приводящими к развитию дефицита железа в организме, являются обильные и длительные менструации, многократные беременности. Суточная потребность в железе у женщин, теряющих 30–40 мл крови за менструацию, составляет 1,5–1,7 мг/сут. При большей потере крови потребность в железе возрастает до 2,5–3 мг/сут. Фактически же через ЖКТ может поступить лишь 1,8–2 мг/сут, то есть 0,5–1 мг/сут железа не удастся восполнить. Таким образом, за месяц дефицит микроэлемента составит 15–20 мг, за год — 180–240 мг, за 10 лет — 1,8–2,4 г, то есть этот дефицит превышает содержание запасного железа в организме. Кроме того, для развития дефицита железа у женщины имеют значение количество беременностей, перерыв между ними, длительность лактации.

Причины дефицита железа

Причины дефицита железа в организме следующие:

- изначально низкое содержание железа в организме;
- недостаточное поступление с пищей;
- повышенная потребность;
- несоответствие между поступлением и потерями железа;
- нарушение транспорта железа.

У каждого пациента может иметь значение любой из этих факторов или их сочетание.

Целесообразно выделять факторы риска развития дефицита железа со стороны матери и ребенка и причины ЖДА у детей разного возраста (табл. 14). У детей раннего возраста преобладают факторы пренатального дефицита железа и факторы, обуславливающие несоответствие по-

требности и поступления железа в организм. У детей старшего возраста на первом месте стоят состояния, приводящие к повышенной (патологической) кровопотере.

Таблица 14

Факторы риска и причины развития дефицита железа у женщин и детей разного возраста

Факторы риска развития дефицита железа	
<i>У матери:</i>	<i>у ребенка:</i>
• больше 5 беременностей; • перерыв между беременностями менее 3 лет; • многоплодие; • гестоз; • ЖДА беременной; • обильные менструации; • хронические инфекции; • занятия спортом; • донорство; • вегетарианство; • проф. вредность	• интенсивный рост в раннем и пубертатном возрасте; • рахит; • частые инфекции, ОКИ, ОРВИ; • дисбактериоз; • нарушение менструального цикла; • занятия спортом; • вегетарианство
Причины дефицита железа	
<i>Дети раннего возраста:</i>	<i>Дети старшего возраста:</i>
1. Факторы пренатального дефицита Fe: • предлежание, отслойка плаценты; • разрыв пуповины; • фетофетальные и фетоплацентарные трансфузии; • недоношенность, крупный вес при рождении; 2. Факторы, обуславливающие недостаточное поступление Fe в организм:	1. Факторы, вызывающие кровопотерю: • патология ЖКТ (дупликация слизистой, полипоз, дивертикулез, варикозное расширение вен, эрозивный гастрит, язвенная болезнь, язвенно-некротический колит, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, опухоли, телеангиэктазии; • гельминтозы: трихоцефалез, анкилостомидоз, аскаридоз; • ювенильные кровотечения; • геморрагические диатезы, тромбоцитопатии, тромбоцитопении, коагулопатии; • легочный гемосидероз;

• дефекты вскармливания; • синдром мальабсорбции, непереносимость коровьего молока, рецидивирующие ОКИ;	• эндометриоз; • гломусные опухоли; • частые заборы крови для исследования (ятрогенные кровопотери).
3. Факторы, вызывающие кровопотерю:	2. Эндокринные заболевания
• аномалии ЖКТ; • опухоли; • телеангиэктазии;	• гипотиреоз; • дисфункция яичников.
4. Нарушение транспорта железа:	3. Гематурия:.
• гипо- и атрансферринемия	4. Туберкулез;
	5. Синдром мальабсорбции, резекция желудка и тонкой кишки
	6. Нарушение транспорта железа, гипо- и атрансферринемия
	7. Экстракорпоральные методы лечения.
	8. Алиментарная недостаточность.

Стадии развития дефицита железа

Прелатентный дефицит железа характеризуется снижением запасов железа, уменьшением гемосидерина в макрофагах костного мозга, увеличением абсорбции радиоактивного железа из ЖКТ, отсутствием анемии и изменений обмена сывороточного железа.

Скрытый (латентный) дефицит железа: наряду с обеднением депо, снижается коэффициент насыщения трансферрина, повышается уровень протопорфиринов в эритроцитах.

Явная ЖДА: кроме вышеперечисленных признаков, наблюдаются клинические проявления дефицита железа.

Клиническая картина

Клиническая картина ЖДА складывается из общих симптомов анемии и проявлений дефицита железа в организме (табл. 15), Мужчины хуже переносят ЖДА, чем женщины; пожилые тяжелее, чем молодые.

Анемические симптомы связаны с недостаточным обеспечением тканей кислородом: слабость, головокружение, одышка,

бледность кожи и слизистых, тахикардия, функциональный систолический шум.

При сидеропении имеются нарушения в центральной нервной системе, желудочно-кишечном тракте, сердечно-сосудистой системе, поражение кожи и ее придатков, слизистых оболочек.

Наиболее характерным при ЖДА является поражение кожи и ее придатков, чего не наблюдается при других видах анемий. Сухость кожи, выпадение волос, ломкость, изменение формы ногтей происходит вследствие уменьшения в них содержания железа.

Ярким и запоминающимся проявлением сидеропении является извращение вкуса и обоняния. При этом отмечается пристрастие к употреблению в пищу мела, глины, зубного порошка, сухого чая, угля, сырых продуктов — тесто, крупа, вермишель, мясной фарш. Отмечается влечение к запахам ацетона, керосина, бензина, нафталина, обувного крема, лака для ногтей, выхлопных газов. Эта группа расстройств обозначается единым термином — *pica chlorotica* (от латинского *pica* — сорока — птица, которая поедает землю). Природа подобного патологического влечения к поеданию необычных продуктов не совсем ясна, однако предполагается, что в основе ее лежит тканевый дефицит железа в клетках центральной нервной системы. Известно, что это состояние не является компенсаторной реакцией, так как поедаемые вещества обычно бедны железом и даже нарушают его абсорбцию.

Резюмируя сведения о балансе железа, следует подчеркнуть сложность регуляции его обмена, влияние множества факторов на каждом этапе феррокинетики.

При сидеропении возникает поражение слизистой полости рта и желудочно-кишечного тракта. В происхождении этих трофических изменений имеет значение тканевый дефицит железа, приводящий к метаболическим нарушениям в клетках. При ЖДА отмечают ангулярный стоматит в 14—20 % случаев, глоссит — в 23-39 %; реже бывает синдром сидеропенической дисфагии Пламмера—Винсона, проявляющийся затруднением при глотании плотной и сухой пищи. В желудке при ЖДА угнетено кислотообразование. Пере-

стройка слизистой оболочки происходит и в тонком, и в толстом отделах кишечника.

Могут быть признаки вегетативно-сосудистой дисфункции: неустойчивое артериальное давление с тенденцией к гипотонии, потливость, акроцианоз, мраморность. Иногда выявляют рассеянную неврологическую симптоматику.

Возможен немотивированный субфебрилитет.

Таблица 15

Клиническая картина железодефицитной анемии

Симптомы анемии	Симптомы сидеропении (дефицит микроэлементов и витаминов)
<i>Жалобы</i> • слабость, вялость, головокружение, снижение работоспособности; • снижение толерантности к физическим нагрузкам; • головные боли, раздражительность, одышка, обморок, шум в ушах	<i>Жалобы</i> • слабость, головокружение; • извращение вкуса, обоняния, аппетита (pica chlorotica); • дисфагия, диспепсия; • нарушение работы сфинктеров при кашле, смехе; • сонливость
<i>Объективно</i> • бледность кожи и слизистых; • тахикардия, гипотония; • расширение границ сердца; • приглушение тонов сердца; • систолический шум; • шум «волчка» на яремных венах	<i>Объективно</i> • сухость кожи, ангулярный стоматит, хейлоз, «заеды» в углах рта; • сухость, ломкость, выпадение волос; ломкость, мягкость, истончение, продольная или поперечная исчерченность ногтей; часто платонихии и койлонихии; • глоссит (ярко-красный, блестящий, отечный, болезненный язык, атрофия сосочков); • кариес зубов, их крошение, неправильный рост, дефекты эмали; • атрофический эзофагит, атрофический гастрит, дисфункция ЖКТ, склонность к запорам; • атрофия слизистой гениталий; • дисменорея; • субфебрилитет

При ЖДА возникают сдвиги в гормональном статусе и в иммунной системе: вначале повышается уровень АКТГ и ТТГ, что обусловлено, видимо, адаптационно-приспособительной реакцией. С увеличением сроков заболевания формируется функциональная недостаточность глюкокортикоидной функции надпочечников. Отмечается повышение уровня IgM, изменения IgG и IgA имеют, по-видимому, компенсаторный характер. Ранним проявлением дефицита железа является недостаточность клеточного иммунитета, абсолютный лимфоцитоз, нарушается дифференцировка популяций лимфоцитов.

Неспецифическая резистентность организма при ЖДА также претерпевает изменения. Отмечают незавершенный фагоцитоз — процесс захвата бактерий протекает нормально, а внутриклеточное переваривание нарушено в связи с уменьшением активности миелопероксидазы. Концентрация комплемента изменяется незначительно. При ЖДА снижается микробицидная активность по отношению к пероксидазоположительным микроорганизмам — стафилококкам, грибам рода *Candida*. Инфекционные заболевания на фоне ЖДА усугубляют течение сидеропении, так как рост и размножение микроорганизмов осуществляются с потреблением железа.

Подводя итог описанию клинической картины ЖДА, можно указать две патогенетические линии:

- 1) недостаточное обеспечение тканей кислородом;
- 2) нарушение активности ферментов тканевого дыхания, то есть нарушение работы практически всех клеток организма, что и обуславливает пестроту клинических проявлений ЖДА.

Лабораторные данные

Диагностика ЖДА основана на установлении лабораторных признаков собственно анемии и дефицита железа в организме.

В клиническом анализе крови выявляют гипохромную (ЦП < 0,85) анемию различной степени тяжести. Морфо-

логически в мазке крови — гипохромные эритроциты, характеризующиеся наличием широкого просветления в центре; эритроцит при этом напоминает бублик или кольцо (анулоцит). Часто встречаются микроциты, в которых содержание гемоглобина меньше, чем в эритроцитах обычного размера. В мазке периферической крови наряду с микроцитозом отмечается анизоцитоз и пойкилоцитоз, то есть встречаются эритроциты неодинаковой величины и различных форм. Количество сидероцитов (эритроциты с гранулами железа, выявляемыми при специальной окраске) резко снижено по сравнению с нормой, вплоть до полного их отсутствия. Содержание ретикулоцитов крови, как правило, в пределах нормы, за исключением случаев выраженной кровопотери (например, обильные носовые и маточные кровотечения) или на фоне лечения препаратами железа. Количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, иногда отмечается лейкопения. У некоторых детей может быть умеренная нейтропения, исчезающая после коррекции ЖДА.

Исследование костного мозга для диагностики ЖДА малоинформативно и может иметь значение лишь при специальной окраске на железо и подсчете сидеробластов (эритроидные клетки костного мозга с гранулами железа), количество которых у больных ЖДА значительно снижено.

Диагноз

Решающим в диагностике является биохимическое исследование — определение «железо-комплекса» крови, включающего исследование уровня сывороточного железа, общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки, коэффициента насыщения трансферрина железом. Содержание железа в сыворотке крови, взятой до начала терапии препаратами железа, снижено, часто значительно. Содержание железа в сыворотке крови в норме представлено в табл. 16.

**Содержание железа в сыворотке крови у здоровых лиц
различных возрастных групп**

Возраст	Содержание железа в сыворотке крови, мкмоль/л
Новорожденные	18-45
Грудные дети	9-36
2-12 лет	10-30
Взрослые мужчины	9,5-30
Взрослые женщины	8,8-27

Наряду с определением концентрации железа в сыворотке диагностическое значение имеют оценка общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), отражающей степень «голодания» сыворотки, и насыщения трансферрина железом. Метод заключается в том, что к сыворотке обследуемого добавляют заведомый избыток железа, часть которого связывается с белками, а другая, несвязанная часть удаляется посредством абсорбции на ионообменной смоле. После этого определяют содержание железа, связанного с белком, и рассчитывают количество железа, которое может связать 1 литр сыворотки. Этот показатель и отражает ОЖСС (в норме 65-94 мкмоль/л). Разница между показателями ОЖСС и сывороточного железа отражает латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме 35-65 мкмоль/л), а отношение железа сыворотки к ОЖСС, выраженное в процентах, отражает коэффициент насыщения трансферрина железом (в норме 17-55 %). У больных ЖДА отмечают повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки и снижение коэффициента насыщения трансферрина железом.

Поскольку запасы железа при ЖДА истощены, отмечается снижение содержания в сыворотке ферритина — же-

лезосодержащего белка, уровень которого отражает наряду с концентрацией гемосидерина величину запасов железа в депо. Снижение уровня ферритина в сыворотке является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа и подтверждает железододефицитный характер анемии. Содержание ферритина в норме составляет 15-150 мкг/л (у менструирующих женщин нижняя граница нормы 12 мкг/л). Оценка запасов железа может быть определена также с помощью десфераловой пробы. Методика выполнения пробы следующая: определяют концентрацию железа в суточной моче больного, затем парентерально вводят десферал (комплексон, связывающий железо и выводящий его с мочой) и вновь определяют концентрацию железа в суточной моче. После внутривенного введения 500 мг десферала в норме выводится 0,6—1,3 мг железа, в то время как у больных ЖДА или при наличии скрытого дефицита железа количество выделяемого с мочой железа снижается до 0,4-0,2 мг/сут и менее. В то же время, при избыточном содержании железа в депо при некоторых анемиях, сопровождающихся развитием гемосидероза, количество железа, выделяемого с мочой, превышает норму. Еще одним способом оценки запасов железа является окраска мазков крови и костного мозга на железо и подсчет количества сидероцитов и сидеробластов. Число этих клеток при ЖДА значительно снижено.

План обследования больного ЖДА

//. Анализы, подтверждающие наличие ЖДА.

1. Клинический анализ крови с определением числа ретикулоцитов и морфологической характеристикой эритроцитов.
2. «Железо-комплекс» крови, включающий определение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, латентной железозапасной способности сыворотки.

связывающей способности сыворотки, коэффициента насыщения трансферрина железом.

При назначении исследования во избежание ошибок при трактовке результатов необходимо учитывать следующие факторы.

1. Исследование необходимо проводить до начала лечения препаратами железа; если исследование проводится после приема препаратов железа даже на протяжении короткого промежутка времени, то полученные показатели не отражают истинного содержания железа в сыворотке. Если ребенок начал получать препараты железа, то исследование может проводиться не ранее, чем через 10 дней после их отмены.
2. Трансфузии эритроцитов, нередко проводимые до уточнения природы анемии, например, при выраженном снижении уровня гемоглобина, также искажают оценку истинного содержания железа в сыворотке.
3. Кровь для исследования нужно брать в утренние часы, так как имеются суточные колебания концентрации железа в сыворотке (в утренние часы уровень железа выше). Кроме того, на содержание железа в сыворотке крови влияет фаза менструального цикла (непосредственно перед менструацией и во время нее уровень сывороточного железа выше), острые гепатиты и циррозы печени (повышение). Могут наблюдаться случайные вариации исследуемых показателей.
4. Для исследования сыворотки на содержание железа должны использоваться специальные пробирки, дважды промытые дистиллированной водой, так как использование для мытья водопроводной воды, содержащей незначительные количества железа, влияет на результаты исследования. Для высушивания пробирок не следует использовать сушильные шкафы, так как с их стенок при нагревании в посуду попадает незначительное количество железа.

///. Исследования, уточняющие причину ЖДА.

1. Биохимический анализ крови: АЛТ, АСТ, ФМФА, билирубин, мочеви́на, креатинин, сахар, холестерин, общий белок, протеинограмма.
2. Общий анализ мочи, копрограмма.
3. Анализ кала на яйца гельминтов.
4. Анализ кала на реакцию Грегерсена.
5. Коагулограмма с определением динамических свойств тромбоцитов (по показаниям).
6. РНГА с кишечной группой (по показаниям).
7. УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, малого таза.
8. Эндоскопическое исследование: фиброгастродуоденоскопия, ректороманоскопия, фиброколоноскопия (по показаниям).
9. Рентгеноскопия пищевода и желудка; ирригография, рентгенограмма грудной клетки (по показаниям).
10. Осмотр ЛОР-врача, эндокринолога, гинеколога, других специалистов (по показаниям).
11. Сщштиграфия для исключения дивертикула Меккеля (по показаниям).

После установления диагноза ЖДА необходимо уточнить ее причину. Для этого проводится комплексное обследование. В первую очередь исключают патологию желудочно-кишечного тракта, которая может явиться причиной хронической кровопотери и/или нарушенного усвоения железа. Проводят фиброгастродуоденоскопию, колоноскопию, ректороманоскопию, реакцию на скрытую кровь, рентгенологическое обследование желудочно-кишечного тракта. Необходимо настойчиво искать глистную инвазию власоглавом, аскаридами, анкилостомами. Девушки и женщины нуждаются в осмотре гинекологом и исключении патологии со стороны половых органов, как причины дефицита железа в организме. Кроме того, необходимо уточнить, не страдает ли пациент геморрагическим диатезом: тромбоцитопения, тромбоцитопатия, коагулопатия, телеангиэктазия.

Хотя гематурия редко приводят к развитию ЖДА, следует помнить, что постоянная потеря эритроцитов с мочой не может не приводить к дефициту железа. Это относится к гемоглобинурии. Дефицит железа в организме может быть не только следствием повышенной кровопотери, но и результатом нарушения усвоения железа, то есть надо исключить состояния, приводящие к синдрому мальабсорбции.

Причиной ЖДА может быть состояние, при котором кровь попадает в замкнутую полость, откуда железо практически не утилизируется. Это возможно при гломусных опухолях, которые происходят из артериовенозных анастомозов. Гломусные опухоли локализуются в желудке, забрюшинном пространстве, брыжейке тонкой кишки, толще передней брюшной стенки. Хронические инфекции, эндокринные болезни, опухоли, нарушения транспорта железа в организме также могут быть причиной ЖДА. Таким образом, пациент с ЖДА требует углубленного и всестороннего клинико-лабораторного исследования.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в случае затруднений при установлении причины недостаточности железа, следует использовать термин «железодефицитная анемия неуточненного происхождения».

Дифференциальная диагностика ЖДА

Дифференцировать ЖДА необходимо от других состояний, сопровождающихся гипохромией эритроцитов: талассемия, нарушение синтеза протопорфиринов, недостаточность витамина В₆. Практически при всех этих состояниях повышен уровень железа в сыворотке крови, следовательно, использование препаратов железа у таких больных противопоказано.

Существуют состояния, при которых имеется избыток железа в организме: повышенная абсорбция пищевого железа; первичный гемосидероз; повышенная абсорбция, связанная с повышенной эритропоэтической активностью костного мозга (р-талассемия, сидероахрестическая анемия); трансфузионная перегрузка железом ((β -талассемия, гемо-

глобинопатия Н, врожденные апластические анемии и пр.). Перегрузка организма железом происходит в результате его избыточного образования макрофагами при усиленном распаде эритроцитов, увеличенном всасывании в кишечнике, нарушении обмена железосодержащих пигментов, а также при передозировке препаратов железа. Избыток железа приводит к повышению концентрации железосвязывающих белков — ферритина и гемосидерина. «Свободное» железо (токсический пул при перегрузке) может инициировать свободнорадикальные реакции, так как оно является катализатором окислительных процессов на уровне биологических молекул, включая ДНК, липиды и сахара. Присутствие избытка железа в тканях приводит к насыщению защитных процессов и необратимому повреждению молекул и тканей. Избыток железа накапливается в ретикулоэндотелиальной системе, емкость которой составляет около 10-15 г железа; далее железо откладывается во всех паренхиматозных органах и коже, приводя к развитию цирроза печени, кардиомиопатии, сахарного диабета, гипотиреоза, гипопаратиреоза, отмечаются поражения легких, возможен гипогонадизм. Первичный гемохроматоз — наследственная болезнь с нарушением обмена железосодержащих пигментов, повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением его в тканях. Заболевание может проявляться признаками цирроза печени, сахарного диабета, пигментацией кожи. Встречаются доминантное и рецессивное наследование.

Перегрузка организма железом может быть определена по насыщению трансферрина или уровню сывороточного ферритина, результатам десфераловой пробы. Установлено, что наиболее точным методом оценки накопленного организмом железа является прямое измерение количества железа в сухом веществе биоптата печени путем спектрометрии атомарной абсорбции; в качестве неинвазивных методов определения количества железа в тканях могут быть использованы компьютерная томография печени и магнитно-резонансное исследование, качественная и количественная оценка содержания железа в печени, миокарде, поджелудочной железе и гипофизе [Olivieri N. F. et al., 1990].

Лечение железодефицитной анемии

Лечение ЖДА должно быть комплексным. Этиологическое лечение предусматривает устранение причин, приводящих к развитию дефицита железа.

Режим

Важными звеньями комплексной терапии являются правильная организация режима и питания. Эффективной лечебно-профилактической мерой является длительное пребывание на свежем воздухе.

Дети нуждаются в щадящем режиме: ограничение физической нагрузки, дополнительный сон, благоприятный психологический климат, следует освободить их от посещения детского учреждения, беречь от простудных заболеваний.

Дети старшего возраста освобождаются от занятий физкультурой до выздоровления, при необходимости им предоставляют дополнительный день, свободный от занятий в школе.

Диета

Особое внимание следует уделить сбалансированному питанию, нормализации аппетита, желудочной секреции и обмену веществ. Без урегулирования этих процессов нельзя надеяться на эффективность медикаментозной терапии.

Назначение полноценного питания больным ЖДА имеет большое значение. Необходимо устранить имеющиеся дефекты вскармливания и назначить рациональное питание, по основным пищевым ингредиентам соответствующее возрастным показателям. Содержание железа в продуктах питания представлено в табл. 17.

Содержание железа (мг) в продуктах питания (в 100 г)

(по Калиничевой В. И. 1983, с изменениями)

Бедные железом		Умеренно богатые железом		Богатые железом	
S 1 мг Fe в 100 г		1-5 мг Fe в 100 г		> 5 мг Fe в 100 г	
Продукт	Fe	Продукт	Fe	Продукт	Fe
Огурцы	0,9	Крупа овсяная	4,3	Халва тахинная	50,1
Тыква	0,8	Кизил	4,1	Халва подсолн.	33,2
Морковь	0,8	Персики	4,1	Печень свиная	29,7
Гранаты	0,78	Крупа пшеничная	3,9	Яблоки сушеные	15
Клубника	0,7	Мука гречневая	3,2	Груша сушеная	13
Грудное молоко	0,7	Баранина	3,1	Чернослив	13
Треска	0,6	Шпинат	3,0	Курага	12
Ревень	0,6	Изюм	3,0	Урюк	12
Салат	0,6	Говядина	2,8	Какао-порошок	11,7
Виноград	0,6	Абрикосы	2,6	Шиповник	11
Банан	0,6	Яблоки	2,5	Печень говяжья	9

Продолжение табл. 17

Бедные железом		Умеренно богатые железом		Богатые железом	
< 1 мг Fe в 100 г		1-5 мг Fe в 100 г		> 5 мг Fe в 100 г	
Продукт	Fe	Продукт	Fe	Продукт	Fe
Клюква	0,6	Яйцо куриное	2,5	Черника	8
Лимон	0,6	Груша	2,3	Почки говяжьи	7
Апельсин	0,4	Слива	2,1	Мозги говяжьи	6
Мандарин	0,4	Смородина черная	2,1	Толокно	5
Творог	0,4	Сосиски	1,9	Желток	5,8
Кабачки	0,4	Икра кетовая	1,8	Язык говяжий	5
Брусника	0,4	Колбаса	1,7		
Ананас	0,3	Свинина	1,6		
Коровье молоко	0,1	Крыжовник	1,6		
Сливки	0,1	Малина	1,5		
Сливочное масло	0,1	Крупа манная	1,6		
		Курица	1,5		

Бедные железом		Умеренно богатые железом		Богатые железом	
< 1 мг Fe в 100 г		1-5 мг Fe в 100 г		> 5 мг Fe в 100 г	
Продукт	Fe	Продукт	Fe	Продукт	Fe
		Свекла	1,4		
		Вишня	1,4		
		Рис	1,3		
		Картофель	1,2		
		Капуста	1,1		
		Мёд	1,1		
		Дыня	1,0		

Детям раннего возраста, страдающим анемией, находящимся на естественном вскармливании, прежде всего следует отрегулировать питание матери, а в случае необходимости провести коррекцию питания ребенка. Детям, страдающим анемией, первый прикорм необходимо вводить на 2-4 нед раньше, чем здоровым (то есть с 3,5—4 мес). Первым прикормом обязательно должны быть блюда, богатые солями железа: картофель, свекла, морковь, капуста, кабачки и др. В рацион питания должны входить фруктово-ягодные соки, тертые яблоки. Уже с первым прикормом детям, больным анемией, можно давать телячью или говяжью печень. Печеночные блюда необходимо давать в протертом виде, смешивая с овощным пюре. Начиная с 6 мес, в рацион питания можно вводить мясные блюда в виде фарша. Из рациона следует исключить белые каши (манную, рисовую, толокняную), отдавая предпочтение гречневой, ячменной, перловой, из проса. Варить каши следует на воде или, лучше, на овощном отваре.

При построении диеты у детей старшего возраста необходимо учитывать, что лучше всего всасывается в пищеварительном тракте гемовое железо, содержащееся в мясных блюдах. Значительно хуже усваивается солевое железо, входящее в состав овощей и фруктов. В пищевом рационе целесообразно несколько повысить квоту белка (примерно на 10 % от возрастной нормы) за счет увеличения в рационе белковых продуктов животного происхождения; количество углеводов в рационе больного должно соответствовать возрастной норме, количество жиров следует несколько ограничить. При анемии показано достаточное введение фруктовых и овощных соков и отваров, у детей старшего возраста можно использовать минеральные воды. Целесообразно использование вод из источников с типом слабоминерализованных железосульфатно-гидрокарбонатномагневых вод, в которых железо находится в хорошо ионизированной форме и легко всасывается в кишечнике. К источникам такого типа относятся минеральные источники Железноводска, Ужгорода, Марциальных вод в Карелии. Необходимо учитывать, что компенсация дефицита железа и коррекция ЖДА с помощью пищевого железа не могут быть достигнуты, о чем обя-

зательно информируют родителей пациента, которые нередко предпочитают медикаментозным препаратам «пищевую коррекцию».

Для улучшения деятельности ЖКТ назначают ферменты.

Патогенетическая терапия ЖДА

Проводится препаратами железа, которые назначаются внутрь или парентерально.

В большинстве случаев, кроме специальных показаний, лечение ЖДА проводится препаратами для внутреннего применения. Наиболее целесообразно применять препараты, содержащие двухвалентное железо. Эти соединения хорошо всасываются и дают высокий темп прироста гемоглобина. При выборе препарата для детей раннего возраста необходимо учитывать степень токсичности и форму выпуска. Предпочтение отдают препаратам в жидкой форме. При назначении препаратов железа внутрь необходимо учитывать некоторые общие принципы.

1. Лучше назначать препараты железа между приемами пищи. Пища ведет к разведению и снижению концентрации железа, а, кроме того, некоторые элементы пищи (соли, кислоты, щелочи) образуют с железом нерастворимые соединения. К ним относятся препараты, содержащие фосфор, фитин. Железо, принятое в вечерние часы, продолжает всасываться в ночное время.
2. Применять препараты железа следует в сочетании с веществами, улучшающими его всасывание: аскорбиновая, лимонная, янтарная кислоты, сорбит. В лечебный комплекс включают средства, ускоряющие синтез гемоглобина — медь, кобальт; витамины B_1 , B_2 , B_6 , C, A — для улучшения регенерации эпителия; витамин E — для предотвращения чрезмерной активации свободнорадикальных реакций. Дозы витаминов B_1 , B_2 , C соответствуют суточной потребности, доза витамина B_6 превышает суточную потребность в 5 раз. Комплекс витаминов следует принимать через

15-20 мин после еды, а препараты железа — через 20-30 мин после их приема.

3. Для предупреждения диспепсических явлений рекомендуется, по показаниям, применять ферменты — панкреатин, фестал.

4. Курс лечения должен быть длительным. Лечебные дозы применяются до достижения нормального уровня НЬ в крови, то есть 1,5-2 мес, а затем в течение 2—3 мес возможно назначение профилактических доз для пополнения запасов железа.

5. Необходимо учитывать переносимость препарата. При плохой переносимости можно заменить препарат, начать лечение с малой дозы, постепенно повышая ее до переносимой и эффективной.

6. Не следует назначать препараты железа одновременно с препаратами, уменьшающими его всасывание: препараты кальция, антациды, тетрациклины, левомицетин.

7. Необходимо рассчитывать потребность в железе для каждого больного. При расчете длительности лечения следует учитывать содержание элементарного железа в препарате и его всасывание.

Препараты железа, форма выпуска и содержание в них элементарного железа представлены в табл. 18 и 19.

Оптимальная суточная доза элементарного железа составляет 4-6 мг/кг. При этом необходимо иметь в виду, что прирост НЬ у больных ЖДА может быть обеспечен поступлением в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа в сутки. Учитывая, что при развитии ЖДА всасывание железа увеличивается на 25-30 % (при нормальных запасах всасывается 3-7 % железа), необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких суточных доз не имеет смысла, поскольку объем всасывания при этом не увеличивается. Таким образом, минимальная эффективная суточная доза составляет 100 мг элементарного железа, а максимальная — около 300 мг внутрь. Выбор суточной дозы в данном диапазоне определяется индивидуальной переносимостью препаратов железа и их доступностью.

Характеристика основных препаратов железа для энтерального применения

Препарат железа	Дополнительная составная часть	Форма выпуска	Общее количество железа, мг	Количество элементарного железа, мг
Актиферрин	D, L-серин	Капли (флакон 30 мл) Сироп (флакон 100 мл) Капсулы	47,2 мг в 1 мл 171 мг в 5 мл 113,85	9,8 в 1 мл 34 в 5 мл 34,5
Актиферрин-комполитум	D, L-серин, Фолиевая кислота 500 мкг Витамин B12 300 мкг	Капсулы		
Гемостимулин	Медь, гематоген, глюкоза	Таблетки	246	25
Гемофер		Капли (флакон 10 мл)	157	2,2 мг в 1 капле
Мальтофер	Полимальтозный комплекс гидроксида Fe ³⁺	Капли (флакон 30 мл) Сироп (флакон 150 мл)		50 в 1 мл 10 в 1 мл
Мальтофер-фол	Полимальтозный комплекс гидроксида Fe ³⁺ ; фолиевая кислота 0,35 мг	Таблетки		100
Гемофер пролонгатум		Драже	326	105

Окончание табл. 18

Препарат железа	Дополнительная составная часть	Форма выпуска	Общее количество железа, мг	Количество элементарного железа, мг
Конферон	Янтарная кислота	Капсулы	250	50
Резоферон	Янтарная кислота	Капсулы	120	37
Сорбифер-дурулес	Аскорбиновая кислота 60 мг	Таблетки	320	100
Тардиферрон	Аскорбиновая кислота, муко-протеаза	Таблетки	256	80
Тотема	1,33 мг элементарного марганца; 0,7 элементарной меди	Ампулы по 10 мл		50 в 1 ампуле
Феррамид	Никотинамид	Таблетки	100	20
Ферретаб	Фолиевая кислота 500 мкг	Капсулы	154	50
Ферроград С (ферроград 500)	Аскорбиновая кислота 500 мкг	Таблетки	325	105
Ферроград фолик	Фолиевая кислота 350 мкг	Таблетки	325	105
Ферроградумет	Пластическая матрица	Таблетки	525	105
Феррокаль	Лецитин, фруктоза	Драже	200	40
Ферронал		Таблетки	300	50
Ферронат		Суспензия (флакон 100 мл)	30 мг в 1 мл (3 г во флаконе)	10 мг в 1 мл (1 г во флаконе)
Ферроплекс	Аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки	50	10
Ферроцерон	Карбоксибензоил	Таблетки	300	40
Фитоферролактол	Фитин	Таблетки	200	36-38
Хеферол		Капсулы	350	100

Таблица 19

Характеристика комбинированных препаратов железа для энтерального применения

Комбинированный препарат железа	С, мг	В ₁ , мг	В ₂ , мг	Мг	В ₆ , мг	Вс, мг	В ₁₂ , мкг	РР, мг	Железо, мг	К, мг	Са, мг	Мг, мг	Зн, мг	Мп, мг	І, мкг	Фолиевая кислота, мкг
Ви-Фер	75	3,5	3,5		2		30	15	175/57,5							20
Ировит (капсулы)	75					1,5	15		300							
Иррадиан (драже)	200					1	50		100							
Минеравит (таблетки)	75	5	2,5	4	0,5	0,5	1	40	100	4,5	300	35	37	2	98	
Фенюльс (капсулы)	50	2	2	2,5	1		15		45							
Фефол-вит (капсулы)	50	2	2		1	0,5		10	150							500
Фесовит (капсулы)	50	2	2		1			10	150							

При передозировке препаратов железа отмечают нежелательные эффекты: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, понос) прямо пропорциональны количеству невоссавшегося железа в желудочно-кишечном тракте; инфильтрат на месте внутримышечного введения; гемолиз эритроцитов из-за активации свободнорадикальных реакций, повреждения клеточных мембран.

Показания для парентерального применения препаратов железа

1. Необходимость достижения быстрого эффекта при среднетяжелой и тяжелой анемии.
2. Патология желудочно-кишечного тракта, сочетающаяся с нарушением всасывания (энтериты, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; синдром мальабсорбции, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит).
3. Непереносимость оральных препаратов железа с развитием диспепсических явлений (тошнота, рвота, анорексия, запоры, поносы).

Характеристика препаратов железа для парентерального введения представлена в табл. 20.

Общая курсовая доза железа для парентерального введения рассчитывается по формуле:

$$\text{Fe (мг)} = P \times (78 - 0,35 \times \text{НБ}),$$

где P — вес пациента в килограммах; НБ — содержание гемоглобина в г/л у больного.

Парентерально не следует вводить более 100 мг железа в сутки, дающих полное насыщение трансферрина. У детей до 2 лет суточная доза вводимого парентерально железа составляет 25-50 мг, у детей старше 2 лет — 50-100 мг.

Парентеральное введение железа значительно сложнее и опаснее перорального вследствие возможного развития аллергических реакций и инфильтратов (при внутримышечном введении), а также токсичности ионизированного желе-

за и опасности его чрезмерных отложений в тканях при передозировке, поскольку оно при этом практически не выводится из организма. Железо является капилляротоксическим ядом и при парентеральном введении на фоне пониженного уровня трансферрина в крови увеличивается фракция свободного железа, что приводит к снижению тонуса артериол и венул, повышается их проницаемость, уменьшается общее периферическое сопротивление и объем циркулирующей крови, падает артериальное давление. При передозировке железа рекомендуется введение антидота — десферала (дефероксамина) в дозе 5-10 г внутрь или 60-80 мг/кг в сутки внутримышечно или внутривенно капельно.

Таблица 20

**Характеристика препаратов железа
для парентерального применения (назначаются только
после определения железо-комплекса крови
и верификации диагноза железодефицитной анемии)**

Препарат железа	Количество в ампуле, мл	Содержание железа в 1 мл (в ампуле)	Путь введения
Феррум лек	2,0	50(100)	Внутримышечно
	5,0	20 (100)	Внутривенно
Фербитол	2,0	50(100)	Внутримышечно
Жектофер	2,0	50(100)	Внутримышечно
Ферковен	5,0	20(100)	Внутривенно
Имферон	1,0	50(50)	Внутримышечно, внутривенно
Феррлецит	5,0	12,5 (62,5)	Внутривенно капельно в течение 60 мин, развести в 50-100 мл 0,9 % раствора NaCl

**Критерии эффективности
лечения препаратами железа**

1. Появление ретикулоцитарного криза (увеличение количества ретикулоцитов в 2 раза по сравнению с исходным) на 7-10-й день лечения.

2. Нарастание уровня Нб на 10 г/л в неделю.
3. Полная нормализация клинико-лабораторных показателей к концу курса лечения.

Противопоказания к назначению препаратов железа

1. Отсутствие лабораторного подтверждения дефицита железа.
2. Сидероахрестические анемии.
3. Гемолитические анемии.
4. Гемосидероз и гемохроматоз.
5. Инфекция, вызванная грам-отрицательной флорой (энтеробактерии, синегнойная палочка, клебсиелла являются сидерофильными микроорганизмами и используют железо в процессах роста и размножения).

Обычно самочувствие больных улучшается уже через несколько дней после начала терапии препаратами железа. Значимое увеличение уровня гемоглобина при применении препаратов железа через рот наблюдается в среднем через 3 нед от начала лечения, при парентеральном введении препаратов железа прирост показателей гемоглобина происходит быстрее, чем при назначении препаратов внутрь. Препаратом выбора для лечения тяжелых форм ЖДА у детей является феррум лек, позволяющий быстро получить клинико-гематологический эффект. У некоторых больных сроки нормализации содержания гемоглобина при применении препаратов внутрь затягиваются до 6–8 нед, что может быть связано с выраженностью анемии и степенью истощения запасов железа или с тем, что причина ЖДА сохраняется или устранена не полностью. Если спустя 3 нед от начала лечения содержание НБ не повышается, необходимо выявить причину неэффективности лечения.

При ЖДА возможно использование фитотерапии. Назначают фитосбор: листья крапивы двудомной, череды трехраздельной, земляники лесной и черной смородины;

высушенные листья указанных растений смешивают в равных частях, 1 столовую ложку измельченных листьев заливают стаканом кипятка, настаивают в течение 2 ч, процеживают и принимают по $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день натощак, в течение 1,5 мес ежедневно. Весьма желательно принимать настой листьев медуницы лекарственной, шпината огородного, одуванчика, плодов шиповника.

Гемотрансфузии при ЖДА

Результаты клинических наблюдений свидетельствуют о нецелесообразности заместительной терапии при данной форме анемии. Гемотрансфузия дает одномоментный кратковременный эффект, обусловленный перелитыми эритроцитами. На костный мозг гемотрансфузии оказывают отрицательное влияние, угнетая эритропоэз и подавляя активность синтеза НЬ в нормоцитах. Поэтому при ЖДА к гемотрансфузиям следует прибегать только по жизненным показаниям, причем главным критерием является не количество НЬ, а общее состояние больного. Показаниями для переливания эритроцитной массы являются тяжелая степень анемии (НЬ < 70 г/л) с резко выраженными явлениями гипоксии, анемическая прекома и кома.

Профилактика железодефицитной анемии

Аntenатальная профилактика ЖДА

Сводится к соблюдению правильного режима и питания беременной женщины, мерам, направленным против недонашивания, устранению токсикозов, своевременному выявлению и лечению анемий у беременных.

Препараты железа назначают женщинам из групп риска:

- женщины репродуктивного возраста, страдающие обильными и длительными менструальными кровопотерями;

- кадровые доноры;
- беременные, особенно при повторных беременностях, следующих одна за другой с короткими интервалами;
- женщинам с дефицитом железа в период лактации.

Беременным женщинам можно назначать препараты железа на протяжении всего периода беременности в дозе 40–60 мг элементарного железа в сутки, либо только в III триместре беременности.

Женщинам, страдающим меноррагиями, эффективно ежемесячное назначение препаратов железа после каждого менструального цикла продолжительностью, соответствующей числу его дней.

Женщинам — кадровым донорам крови (кровь сдается регулярно по 450 мл) препараты железа назначаются после сдачи крови в течение 3 нед.

Меры профилактики в постнатальном периоде включают:

- 1) соблюдение гигиенических условий жизни ребенка, использование природных факторов (воздух, солнце, вода);
- 2) систематическую физкультуру, начиная с раннего возраста;
- 3) грудное вскармливание и своевременное введение прикормов;
- 4) дети, находящиеся на смешанном и искусственном вскармливании, должны получать только адаптированные молочные смеси;
- 5) предупреждение рахита и гипотрофии.

Препараты железа назначают детям из группы риска:

1. Детям раннего возраста:

- 1) недоношенным;
- 2) рожденным от многоплодной беременности, а также беременности, осложненной токсикозом во 2-й половине беременности;
- 3) крупным детям с высоким темпом прибавки массы и роста;
- 4) страдающим аллергическим диатезом;

5) находящимся на смешанном или искусственном вскармливании простыми, а не адаптированными смесями.

2. Детям старшего возраста:

1) после кровопотерь, хирургических вмешательств;

2) девочкам в пубертатном периоде — после менструаций.

Недоношенным и детям, родившимся от многоплодной или неблагоприятно протекавшей беременности, ферропрофилактику необходимо начинать с 2-месячного возраста, продолжая ее до конца первого года жизни; доношенным детям из группы риска с 4 мес в течение 3-6 мес. Профилактическая доза препаратов железа составляет 2-3 мг/кг в сутки.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение осуществляет педиатр по месту жительства, детей наблюдают не менее 6 мес.

Контроль анализов крови 1 раз в месяц и после любого заболевания.

Детей освобождают от профилактических прививок на срок наблюдения, продолжают необходимые коррекции в диете, лечение основного заболевания, если таковое имеется.

В случае рецидива ЖДА дети нуждаются в повторном углубленном обследовании для уточнения причины.

Анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов (сидероахрестические, сидеробластные анемии)

Это — гетерогенная группа заболеваний, наследственных и приобретенных, связана с нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов и гема. Термин «сидероахрестическая анемия» ввел Neulmeyer (1957). При сидероахрестических анемиях уровень железа в сыворотке крови повышен. В костном мозге обнаруживают кольцевидные сидеробласты — ядросодержащие эритроциты с околоядерным венчиком, состоящим из грубых гранул гемосидерина и представляющим собой заполненные железом митохондрии.

Наследственные формы

Передаются по рецессивному, сцепленному с X-хромосомой (болеют мужчины) или аутосомно-доминантному типу (болеют мужчины и женщины).

Метаболический блок может быть на ступени формирования дельта-аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинила КоА. Для этой реакции требуется пиридоксаль-фосфат — активный кофермент пиридоксина и синтетазы аминокислоты. Лабораторно обнаруживается низкая концентрация в эритроцитах протопорфирина и других порфиринов. В других случаях метаболический блок может располагаться между стадиями образования копропорфириногена и протопорфирина IX, вероятно, из-за недостаточности декарбоксилазы копропорфириногена. В этом случае происходит повышение копропорфирина при сниженном уровне протопорфирина в эритроцитах. Нарушение образования протопорфирина и гема обуславливает невозможность использования железа для синтеза гемоглобина, что приводит к накоплению железа в организме и отложению его в тканях и органах.

Клинические симптомы заболевания проявляются, как правило, в позднем детском возрасте. У больных возникают анемический синдром, обусловленный гипоксией, и проявления тканевого гемосидероза вследствие отложения в органах и тканях неиспользованного для нужд гемоцитопоеза железа. Проявлениями анемического синдрома являются вялость, слабость, быстрая утомляемость при физических нагрузках. При осмотре отмечают бледность кожи и слизистых оболочек, адекватную степени анемии. Проявлениями гемосидероза являются гепатоспленомегалия; сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная отложением железа в миокарде (больные жалуются на сердцебиение, одышку, тахикардию, отеки); возможно развитие сахарного диабета, спровоцированного отложением железа в поджелудочной железе; может быть поражение легких, почек и других органов. У некоторых больных кожа приобретает землистый оттенок.

Приобретенные формы

Приобретенные формы анемий, связанных с нарушением синтеза порфиринов, могут быть обусловлены отравлением свинцом.

Бытовые свинцовые интоксикации в педиатрической практике встречаются довольно часто. Они возникают при употреблении в пищу продуктов, хранившихся в луженой или глиняной посуде с глазурью кустарного производства. Отравления свинцом чаще всего обусловлены поступлением внутрь содержащих свинец красок, штукатурки, других материалов, насыщенных свинцовыми красителями (газеты, гипс, щебень; содержание свинца превышает 0,06 %), а также домашней пыли и частиц почвы (содержание свинца 500 мг/кг). Из атмосферы свинец поступает не только ингаляционным путем; чаще всего он осаждается и попадает в организм с пылью и частицами почвы. У грудных детей отравление свинцом возникает при использовании загрязненной воды для приготовления молочных смесей. К интоксикации может привести несоблюдение необходимых предосторожностей при выплавке свинца в домашних условиях.

При свинцовой интоксикации нарушается превращение дельта-аминолевулиновой кислоты в порфобилиноген, копропорфириногена в протопорфириноген и включение железа в протопорфирин. Эти три метаболических дефекта в синтезе гема объясняют блокированием свинцом сульфгидрильных групп ферментов, участвующих на данных ступенях синтеза — главным образом, дегидразы дельта-аминолевулиновой кислоты и гемсинтетазы. В результате происходит накопление в эритроидных клетках (и появление в большом количестве в моче) дельта-аминолевулиновой кислоты, повышение содержания в них протопорфина, копропорфириногена и железа. Анемия при свинцовой интоксикации (сатурнизме) также обусловлена повышенным гемолизом эритроцитов.

Клиническая картина сатурнизма характеризуется симптомами поражения нервной системы. Больных беспокоит головная боль, головокружение, плохой сон, раздражительность. Возможен гиперкинетический синдром, преходящие парезы. При длительных и тяжелых отравлениях свинцом развивается полиневрит, энцефалопатия, возможен судорожный синдром. Появляется свинцовая колика, симу-

лирующая «острый живот». При осмотре — бледность кожи, землисто-сероватый оттенок — «свинцовая бледность». Характерным признаком является свинцовая кайма на деснах у шеек зубов. Отмечаются диспепсические расстройства.

Приобретенные сидеробластные анемии могут быть связаны с приемом некоторых лекарств: противотуберкулезных (циclosерин, изониазид), используемых в терапии опухолей (мелфан, азатиоприн), хлорамфеникола, то есть являются вторичными. Возможность развития сидеробластной анемии на фоне приема лекарств, указанных выше, объясняется тем, что они являются метаболическими антагонистами пиридоксина и парциально ингибируют активность синтетазы аминолевулиновой кислоты.

Лабораторные данные

При наследственных формах в гемограмме выявляют анемию различной степени тяжести. Как правило, с возрастом анемия усиливается, имеет гипохромный характер (цветовой показатель снижен до 0,4-0,6). В мазках обнаруживают гипохромные эритроциты, вместе с тем, среди них встречаются и нормохромные; также определяют анизоцитоз со склонностью к микроцитозу, пойкилоцитоз. Количество ретикулоцитов в пределах нормальных показателей. Количество лейкоцитов, тромбоцитов в пределах нормы.

При свинцовой интоксикации в гемограмме выявляют гипохромную анемию, гипохромные эритроциты, мишеневидные формы, анизоцитоз со склонностью к микроцитозу. Постоянным характерным симптомом свинцовой интоксикации является базофильная зернистость эритроцитов.

В костном мозге отмечается гиперплазия эритроидного ростка, изменяется соотношение различных форм нормоцитов: увеличивается количество базофильных клеток и резко снижается число гемоглобинизированных оксифильных нормоцитов. Патогномоничным является увеличение (до

70 % при наследственных формах) количества сидеробластов (выявляют при специальной окраске), имеющих характерную морфологию. Гранулы железа в клетке кольцом окружают ядро — кольцевидные сидеробласты. Такая морфология обусловлена накоплением железа, не использованного для синтеза гема в митохондриях клетки.

При биохимическом исследовании при всех формах отмечается повышение уровня железа сыворотки в 2–4 раза и более по сравнению с нормой. Коэффициент насыщения трансферрина железом возрастает до 100 %.

Диагноз

Диагноз наследственных форм анемии подтверждается исследованием содержания порфиринов в эритроцитах. Установлено, что при наследственных формах сидероахрестических анемий снижено содержание протопорфирина эритроцитов. Содержание копропорфирина эритроцитов бывает и повышенным, и пониженным. В норме средний уровень протопорфирина эритроцитов в цельной крови — 18 мкг %, а верхняя граница в отсутствие анемии -- 35 мкг %. Для изучения содержания запасов железа и подтверждения гемосидероза применяется десфераловая проба. После внутримышечного введения 500 мг десферала в норме с мочой выводится 0,6–1,2 мг железа в сутки, а у больных сидеробластной анемией — 5–10 мг/сут.

Для диагностики свинцового отравления определяют уровень свинца в венозной крови; уровень протопорфирина эритроцитов в цельной крови — уровень выше 100 мкг %, как правило, свидетельствует о токсическом действии свинца.

При хроническом отравлении свинцом на рентгенограммах коленных суставов обнаруживают расширение и уплотнение участков кальцификации в дистальных отделах бедренной кости, проксимальных отделах большеберцовой и малоберцовой костей (свинцовые линии). В случае острого отравления, обусловленного проглатыванием предметов, содержащих свинец, их можно обнаружить с помощью

обзорной рентгенограммы брюшной полости в переднезадней проекции. Рентгенограмму коленных суставов у детей до 3 лет интерпретировать сложно, поскольку за свинцовые линии можно принять нормальные изменения костей в период быстрого роста. Характерная локализация изменений костей с большой вероятностью свидетельствует о хронической свинцовой интоксикации. Свинцовые линии, как правило, появляются, когда уровень свинца длительно — более 6 нед — превышает 50 мкг %.

При умеренном повышении уровня свинца в крови (35–45 мкг %), если результаты других исследований противоречивы, проводят пробу с ЭДТА. Кальциево-динатриевую соль ЭДТА вводят в дозе 1000 мг/м²/сут или 35 мг/кг/сут внутримышечно или в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Тест считается положительным, если в моче, собранной в течение суток, содержится 1 мкг свинца в расчете на 1 мг введенной дозы ЭДТА. Нет смысла определять концентрацию свинца в моче. Диагностическое значение имеет только количество свинца, экскретированное за определенный промежуток времени, в расчете на введенную дозу ЭДТА. При проведении теста необходимо обеспечить потребление достаточного количества жидкости и собрать всю мочу. В общем анализе мочи при свинцовой интоксикации можно обнаружить лейкоцитурию, цилиндрурию, глюкозурию или аминокацидурию (как правило, когда концентрация свинца в крови превышает 100 мкг %). Диагностические клинико-лабораторные критерии отравления свинцом представлены в табл. 21.

План обследования больного при сидероахрестических анемиях

I. Анализы, подтверждающие наличие сидероахрестической анемии.

1. Клинический анализ крови с определением числа ретикулоцитов и морфологической характеристикой эритроцитов.

Таблица 21

Клинические и лабораторные признаки отравления свинцом [Шеннон М., Греф Дж., 1997]

	Лёгкое	Умеренное	Тяжелое
Источник свинца	Пыль или почва	Краски	Краски (поедание при извращённом аппетите)
Симптомы	Отсутствуют	Снижение аппетита и поведенческие расстройства	Боль в животе, раздражительность, сонливость, лихорадка, гепатоспленомегалия, атаксия, эпилептические припадки, повышение внутричерепного давления, кома, признаки дефицита железа
Предрасполагающие факторы	Дефицит железа	Дефицит железа	Дефицит железа
Последствия	Нарушение познавательных способностей	Поведенческие расстройства, нарушение познавательных способностей	Стойкие неврологические нарушения
Уровень свинца в цельной крови, мкг %	25-49	49-70	>70
Уровень протопорфирина эритроцитов, мкг %	35-125	125-250	>250
Коэффициент насыщения трансферрина железом	<16	<16	<16
Уровень сывороточного ферритина, нг/мл	<40	<20	<10
Общий анализ и мазок крови		Анемия лёгкой степени	Анемия, базофильная зернистость эритроцитов

	Лёгкое	Умеренное	Тяжелое
Проба с ЭДТА: содержание свинца в суточной моче в расчете на 1 мг ЭДТА, мкг		1	>1
Анализ мочи			Аминоацидурия, глюкозурия
Рентгенограммы коленных суставов, почек, мочевого пузыря	Без изменений	Изменения коленных суставов	Изменения коленных суставов, почек, мочевого пузыря
Компьютерная томография головы			Признаки повышения внутричерепного давления
Скорость распространения возбуждения по нерву			Увеличена

2. Миелограмма с обязательным окрашиванием мазков на берлинскую лазурь для выявления кольцевидных сидеробластов.
 3. Биохимический анализ крови: «железо-комплекс», АЛТ, АСТ, ФМФА, билирубин, сахар, мочевины, креатинин.
- II. Анализы, уточняющие форму сидероахрестической анемии.
1. Уровень протопорфирина эритроцитов в цельной крови.
 2. Уровень свинца в цельной крови.
 3. Десфераловая проба.
 4. Проба с ЭДТА.
 5. Рентгенограмма коленных суставов.
- III. Анамнез жизни ребенка. Обратить особое внимание на место жительства, домашние условия, обстановку, особенности аппетита, питания, поведения, частоту стула. Уточнить, какие лекарственные препараты принимает ребенок.
- IV. Семейный анамнез — наличие сидеробластной анемии у родственников.
- V. Общеклинические обследования: анализ мочи, кала, ЭКГ, осмотр специалистов, УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца и другие обследования проводятся по индивидуальным показаниям.

Лечение сидероахрестических анемий

Лечение больных наследственной сидероахрестической анемией

1. Витамин В₆ в больших дозах — по 4-8 мл 5 % раствора в сутки внутримышечно. При отсутствии эффекта показано назначение кофермента витамина В₁₂ — пиридоксальфосфата. Суточная доза препарата составляет **80-120 мг при приеме внутрь**.
2. Десферал (для связывания и выведения из организма железа) - 10 мг/кг/сут месячными курсами по 3-6 раз в год.

Лечение больных приобретенными сидероахрестическими анемиями, обусловленными свинцовой интоксикацией

1. Выявление и устранение источника свинца. До полной ликвидации источника свинца ребенок не должен находиться в доме. Риск токсического воздействия возрастает даже в том случае, если ребенок только ночует дома. Необходимо провести влажную уборку и пропылесосить, чтобы удалить свинцовую пыль.

2. Для восполнения дефицита железа и уменьшения всасывания свинца назначают препараты железа (6 мг/кг/сут по элементарному железу) внутрь. Длительность курса составляет 1 мес или до нормализации уровня протопорфирина эритроцитов.

3. Терапия комплексобразующими средствами — ЭДТА, димеркапрол, пеницилламин и сукцимер.

Цель лечения — снизить содержание свинца до безопасных величин (уровень в крови менее 15 мкг %), а уровень протопорфирина эритроцитов — до нормы (менее 35 мкг%).

Показания к терапии комплексобразующими средствами /Шеннон М., Греф Дж., 1997].

Терапия комплексобразующими средствами показана при наличии хотя бы одного из трех условий:

- 1) уровень свинца в венозной крови 50 мкг % в 2 последовательных пробах;
- 2) уровень свинца в венозной крови 25-49 мкг %, а уровень протопорфирина эритроцитов 125 мкг %;
- 3) положительная проба с ЭДТА.

Легкое отравление свинцом (уровень свинца в крови 20—35 мкг %)

Назначают пеницилламин в дозе 900 мг/м²/сут в 2 приема. Пеницилламин нельзя принимать вместе с молочными продуктами и препаратами железа, препарат противопоказан при аллергии к пенициллинам.

Умеренное отравление свинцом (уровень свинца в крови 35—45 мкг %)

Проводят пробу с ЭДТА, при положительных результатах пробы назначают кальциево-динатриевую соль ЭДТА по 1000 мг/м²/сут внутримышечно вместе с прокаинам в течение 3-5 сут. Перерыв между курсами лечения должен быть не менее 48-72 ч. Препарат полностью отменяют, когда суточная экскреция свинца с мочой меньше 1 мкг свинца на 1 мг ЭДТА.

Тяжелое отравление свинцом без энцефалопатии (уровень свинца в крови более 45 мкг %)

- При уровне свинца менее 80 мкг %:

Сукцимер: 30 мг/кг/сут в 3 приема внутрь в течение 5 сут, затем по 20 мг/кг/сут в 2 приема в течение 14 сут.

- При уровне свинца более 80 мкг %:

Инфузионная терапия в объеме, превышающем в 1,5 раза физиологическую потребность в жидкости

Димеркапрол в дозе 300 мг/м² внутримышечно, дозу разделяют на 3 введения и вводят в течение 1-3 сут

ЭДТА в дозе 1500 мг/м²/сут внутривенно в виде длительной инфузии или внутримышечно (однократно или дозу разделяют и вводят 2 раза в сутки).

Тяжелое отравление свинцом, сопровождающееся энцефалопатией

1. Госпитализация в реанимационное отделение.

2. Инфузионная терапия.

Димеркапрол 600 мг/м²/сут внутримышечно, дозу разделяют и вводят 6 раз в сутки.

ЭДТА 1500 мг/кг/сут в виде внутривенной инфузии, дозу разделяют и вводят 3 раза в сутки.

3. Противосудорожные препараты.

После 5-дневного курса лечения делают перерыв на 48 ч, после чего лечение возобновляют.

Мониторинг при лечении комплексообразующими средствами

Для оценки эффективности лечения измеряют суточную экскрецию свинца с мочой, поскольку его концентрация в крови в присутствии комплексообразующих средств может быть низкой. Концентрацию свинца в крови измеряют каждые 48-72 ч у госпитализированных и каждые 2-4 нед у амбулаторных больных.

При терапии ЭДТА необходим мониторинг уровней мочевины и кальция в крови, уровня свинца в крови и моче, а также периодические анализы мочи. Если появляются признаки гипокальциемии или нарушения функции почек, дозу ЭДТА снижают или отменяют препарат, после чего функция почек нормализуется.

До и во время терапии сукцимером каждые 5-7 сут исследуют биохимические показатели функции печени, уровня мочевины и креатинина в крови.

На 14-е и 28-е сутки после завершения терапии комплексообразующими средствами измеряют уровень свинца в крови.

Последствия отравления свинцом

Все дети, подвергшиеся токсическому воздействию свинца, должны пройти обследование в возрасте 5-6 лет, включающее оценку слухового и зрительного восприятия, грубых и тонких движений, способности понимать речь и говорить.

Профилактика отравления свинцом

Во избежание отравления свинцом при реконструкции старых домов следует принимать меры предосторожности, временно переселяя детей. Особенно опасно сжигать и закапывать в землю свинцовые краски, их следует соскабливать или удалять химическими методами. Контроль за состоянием жилых помещений, ужесточение санитарных и строительных норм снижает частоту отравлений.

Витамин В₆-дефицитные анемии

Развиваются при дефиците или повышенном потреблении витамина В₆.

Витамин В₆ в больших количествах содержится в свежих овощах, злаках, дрожжах, мясе, яичных желтках и других продуктах. Поэтому истинный гипо- или авитаминоз витамина В₆ встречается очень редко и в основном у детей грудного возраста. Причинами дефицита витамина В₆ являются одностороннее молочное вскармливание, длительные кишечные инфекции, сопровождающиеся дисбактериозом. В₆-дефицитная анемия может быть обусловлена повышенным потреблением витамина, что отмечается у некоторых больных, получающих противотуберкулезные препараты группы изоникотиновой кислоты (изотиазид, тубазид, ГИНК, фтивазид, салюзид и другие). Производные изоникотиновой кислоты образуют соединения с пиридоксином, которые выводятся из организма с мочой. Предполагают, что у этих пациентов имеется наследственный дефект в синтезе порфиринов.

Клиническая картина

Характеризуется нарушением общего состояния, беспокойством, нарушением сна. Снижается аппетит, возможны диспепсические расстройства. Нарастает мышечная гипотония,

возможна неврологическая симптоматика по типу гиперкинетического синдрома. Проявления анемического синдрома различной степени выраженности.

Лабораторные данные

В гемограмме — гипохромная анемия, анизоцитоз, пойкилоцитоз.

Уровень железа в сыворотке крови — в пределах нормы. Характерным биохимическим признаком является гиперксантуренурия.

Лечение

1. Коррекция диеты.
2. Витамин В₆ внутримышечно, ежедневно до ликвидации признаков анемии, в дозе в 5 раз превышающей возрастную профилактическую дозу.

Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии)

Мегалобластные анемии объединяют группу приобретенных и наследственных анемий, общим признаком которых является наличие мегалобластов в костном мозге.

Независимо от этиологии у больных выявляют гиперхромную анемию с характерными изменениями морфологии эритроцитов — эритроциты овальной формы, крупные (до 12—14 мкм и более). Встречаются эритроциты с базофильной пунктацией цитоплазмы, во многих из них обнаруживаются остатки ядра (тельца Жолли — остатки ядерного хроматина, кольца Кебота — остатки ядерной оболочки, имеющие вид колечка; пылинки Вейденрейха — остатки ядерного вещества). Количество ретикулоцитов снижено. Наряду с анемией возможны лейконейтро- и тромбоцитопения, типично появление полисигментированных нейтрофилов.

В костномозговом пунктате число миелокариоцитов повышено, выражена гиперплазия эритроидного ростка, лейкоцитарно-эритроцитарное соотношение равно 1:1, 1:2 (в норме 3—4:1). Клетки эритроидного ростка в основном пред-

ставлены мегалобластами, имеющими более крупные размеры, чем нормальные эритрокариоциты, и своеобразную морфологию ядра. Ядро располагается эксцентрично, имеет нежно-сетчатую структуру. Возможно наличие клеток с дегенеративно-измененными ядрами (в виде тrefового туза, тутовой ягоды и других). Отмечается асинхронизм созревания ядра и цитоплазмы; для цитоплазмы характерна более ранняя гемоглобинизация, то есть диссоциация между степенью зрелости ядра и цитоплазмы: молодое ядро и относительно зрелая цитоплазма. Выявляют задержку созревания гранулоцитов, наличие гигантских метамиелоцитов с крупным ядром и базофильной цитоплазмой, палочкоядерных и полисегментированных нейтрофилов (с 6-10 сегментами). Число мегакариоцитов нормальное или снижено; характерно наличие гигантских форм мегакариоцитов, отшнуровывание тромбоцитов менее выражено.

Анемия у больных обусловлена неэффективным эритропоезом и укорочением длительности жизни эритроцитов, что подтверждается повышенным содержанием эритрокариоцитов в костном мозге при сниженном количестве ретикулоцитов в периферической крови. Типичен экстрамедуллярный гемолиз эритроцитов — длительность жизни эритроцитов снижена в 2-3 раза по сравнению с нормой, билирубинемия. Также имеются неэффективный гранулоцитопоз и тромбоцитопоз. Таким образом, для мегалобластных анемий характерно изменение всех трех ростков кроветворения.

Клинические проявления мегалобластных анемий включают триаду признаков: анемический синдром, признаки поражения желудочно-кишечного тракта, неврологическую симптоматику.

Мегалобластные анемии могут встречаться при целом ряде состояний, но у детей в большинстве случаев они обусловлены наследственным или приобретенным дефицитом витамина В₁₂ или фолиевой кислоты, возможен сочетанный дефицит этих факторов. Причины мегалобластоза приведены в табл. 22.

Причины мегалобластоза
[Lanzkowsky P., 2000, с изменениями]

I. Дефицит витамина В₁₂

II. Дефицит фолиевой кислоты.

III. Другие.

1. Врожденные нарушения синтеза ДНК:

- 1) оротовая ацндурия;
- 2) тиаминзависимая мегалобластная анемия;
- 3) врожденная семейная мегалобластная анемия, требующая массивных доз витамина В₁₂ и фолиевой кислоты;
- 4) ассоциированная с врожденной дизэритропоэтической анемией ;
- 5) синдром Леша — Нихена.

2. Приобретенные дефекты синтеза ДНК:

- 1) заболевания печени;
- 2) сидероахрестические анемии;
- 3) лейкоз, особенно острый миелобластный;
- 4) апластические анемии (конституциональная, приобретенные);
- 5) эритролейкоз (синдром Ди Гульельмо);
- 6) рефрактерная мегалобластная анемия.

3. Мегалобластоз, индуцированный лекарственными средствами:

- 1) противосудорожные: фенитоин (дилантин, эпанутин), примидон (мизолин), барбитураты (фенобарбитал, туинал, фенилметилбарбитуровая кислота);
- 2) антиметаболиты: азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин, тиогуанин, пириметамин (дараприм), гомофолиевая кислота, 5-флюороурацил, антагонисты витамина В₁₂, цитозин арабинозид, гидроксимочевина, нрокарбазин;
- 3) противотуберкулезные: парааминосалициловая кислота (ПАСК), пипразинамид, циклосерин;
- 4) антибактериальные: нитрофурантоин, триметоприм;
- 5) противовирусные: зидовудин, ацикловир;
- 6) другие: триамтерен, циклофосфамид, фенилбутазон, мышьяк, закись азота.

Витамин В₁₂- дефицитные анемии

Метаболизм витамина В₁₂

Витамин В₁₂ (кобаламин) — входит в состав продуктов только животного происхождения: мясо, печень, молоко, яйца, сыр и другие (витамин в тканях животных является производным бактерий). Под влиянием кулинарной обработки и протеолитических ферментов желудка он высвобождается и быстро связывается с «R-binders» (транскобаламины I и III) — белками с быстрой (rapid) электрофоретической подвижностью, по сравнению с внутренним фактором; в меньшей степени витамин В₁₂ соединяется с внутренним фактором (ВФ, фактор Касла) — гликопротеином, вырабатываемым париетальными клетками фундальной части и тела желудка. Под влиянием протеаз панкреатического сока комплекс R-витамин В₁₂ разрушается и высвобождается витамин В₁₂, который соединяется с внутренним фактором, образуя комплекс витамин В₁₂-ВФ. Последний димеризуется и в подвздошной кишке связывается со специфическими рецепторами. В присутствии ионов кальция и при рН 7,0 этот комплекс расщепляется и витамин В₁₂ проникает в митохондрии клеток слизистой оболочки кишки. Отсюда витамин В₁₂ проникает в кровь, где соединяется с транспортным белком транскобаламином II (ТК II), который доставляет витамин к тканям-мишеням — гепатоцитам, гемопоэтическим клеткам и другим.

Высвобождение витамина В₁₂ из комплекса ТКП-В₁₂ в клетке происходит в 3 этапа:

- 1) связывание комплекса с рецепторами клетки;
- 2) его эндоцитоз;
- 3) лизосомальный гидролиз с высвобождением витамина.

Часть витамина В₁₂ в сыворотке крови связывается с кобалофилинами («R-binders») — транскобаламинами I и III. Эти В₁₂-связывающие гликопротеины высвобождают его только в печени. При наличии большого количества вита-

мина V_{12} около 1 % его может проникать в кровь путем пассивной диффузии. Метаболизм кобаламина представлен на схеме 4.

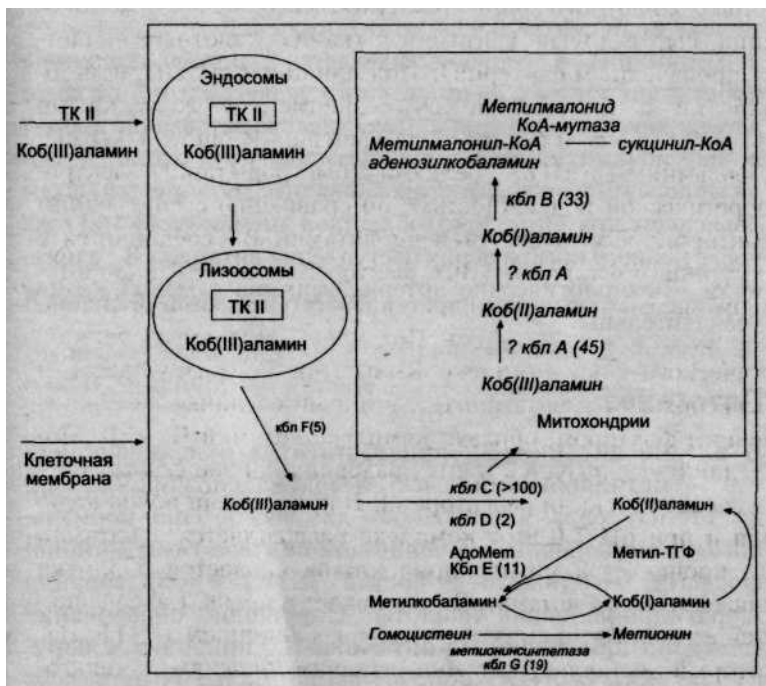


Схема 4. Метаболизм кобаламина в цитоплазме и локализация известных врождённых дефектов метаболизма кобаламина (по Rosenblatt D. S., Whitehead V. M., 1999).

АдоМет — S-аденозилметионин;

Коб(Ш)аламин, Коб(И)аламин, Коб(1)аламин — кобаламин с атомом кобальта в 3+, 2+ или 1+ окисленном состоянии;

Метил-ТГФ — 5-метилтетрагидрофолат.

В скобках указана частота или количество больных с данным заболеванием.

Основным депо витамина B_{12} является печень, в 1 г которой содержится 1 мкг витамина B_{12} . У здоровых доношенных детей резервы витамина B_{12} в печени составляют 20-25 мкг, депо резко истощается к году. Суточная потребность в витамине B_{12} у ребенка грудного возраста составляет 0,1 мкг, а у взрослого — 5-7 мкг. В 100 мл женского молока содержится 0,11 мкг витамина B_{12} .

Витамин B_{12} в основном выделяется с желчью, его потеря происходит также с калом; в сутки теряется 0,1 % от всего депонированного витамина. Доказано существование кишечного-печеночного кругооборота витамина B_{12} — около $\frac{3}{4}$ выделенного с желчью витамина вновь реабсорбируется. Этим объясняется развитие мегалобластной анемии через 1-3 года после полного прекращения поступления витамина B_{12} в организм. Физиологические потери витамина с мочой крайне незначительны.

Патогенез

В плазме витамин B_{12} присутствует в виде коферментов — метилкобаламина и 5'-дезоксиаденозилкобаламина. Метилкобаламин необходим для обеспечения нормального кроветворения, а именно для синтеза тимидинмонофосфата, входящего в состав ДНК, и образования тетрагидрофолиевой кислоты. Нарушение образования тимидина при дефиците витамина B_{12} приводит к нарушению синтеза ДНК, замедлению нормальных процессов созревания гемопоэтических клеток (удлинение фазы S), что выражается в мегалобластическом кроветворении. Страдает не только эритропоэз, но также гранулоцито- и тромбоцитопоэз. Таким образом, в основе нарушения гемопоэза при дефиците витамина B_{12} лежит механизм задержки нормального созревания клеток. 5'-дезоксиаденозилкобаламин участвует в метаболизме метилмалоновой кислоты (промежуточного продукта метаболизма жирных кислот) в янтарную кислоту. При дефиците витамина B_{12} содержание в крови метилмалоновой кислоты увеличивается и она появляется в моче.

Дефицит кобаламина вызывает неврологические нарушения, обусловленные пятнистой демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Причина демиелинизации окончательно не ясна. Возможно, ингибирование метилмалонил-КоА-мутаза угнетает метаболизм жирных кислот, содержащих нечетное число атомов углерода, в результате чего происходит внедрение аномальных жирных кислот в миелин. Эти аномальные кислоты были обнаружены при биопсии периферических нервов у больных дефицитом кобаламина. Появлению неврологических расстройств может способствовать дефицит метионина за счет нарушения продукции холиносодержащих фосфолипидов.

Клиническая картина

Выделяют наследственные и приобретенные формы витаминов B_{12} -дефицитной анемии.

Наследственные формы витаминов B_{12} дефицитных анемий

Встречаются редко. Основные причины наследственных форм витаминов B_{12} -дефицитной анемии представлены в табл. 23. Клинически характеризуются типичной картиной мегалобластной анемии с наличием симптоматики поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы.

Таблица 23

Причины врожденных (наследственных) форм витаминов B_{12} -дефицитной анемии [Lanzkowsky P., 2000]

- I. Нарушение абсорбции витамина B_{12}
 1. Недостаточная секреция ВФ:
 - 1) врожденный дефицит ВФ
 - количественный
 - качественный

- 2) ювенильная пернициозная анемия (аутоиммунная)
- 3) ювенильная пернициозная анемия (антитела против слизистой оболочки желудка) с аутоиммунной поли-эндокринопатией
- 4) ювенильная пернициозная анемия с дефицитом IgA
2. Недостаточное всасывание в тонком кишечнике (селективная мальабсорбция витамина B_{12}).
 - 1) аномальный ВФ
 - 2) нарушение транспорта кобаламина к энтероцитам (синдром Имерслунд — Гресбека)
- II. Нарушение транспорта витамина B_{12}
 1. Врожденный дефицит транскобаламина II
 2. Транзиторный дефицит транскобаламина II
 3. Парциальный дефицит транскобаламина I
- III. Нарушение метаболизма витамина B_{12}
 1. Дефицит аденозилкобаламина: болезни кобаламина А и В
 2. Дефицит метилмалонил-КоА-мутазы (mut^0 , mut^-)
 3. Комбинированный дефицит аденозилкобаламина и метилкобаламина: болезни кобаламина С, D и F
 4. Дефицит метилкобаламина: болезни кобаламина Е и G.

Нарушение абсорбции витамина B_{12}

Характеристика наследственных форм витамин B_{12} -дефицитных анемий, обусловленных нарушением абсорбции витамина, представлена в табл. 24. Заболевания наследуются аутосомно-рецессивно, часты родственные браки. Установлено, что ген ВФ человек локализован на хромосоме 1t; локус синдрома Имерслунд — Гресбека расположен на хромосоме 10. Симптомы заболевания обычно появляются постепенно. У детей отмечают вялость или раздражительность, беспокойство; снижение аппетита вплоть до анорексии; замедление весовых прибавок, отставание в физическом развитии. Возможны тошнота, рвота, диарея. Постепенно нарастает бледность кожных покровов и слизистых, появляется субиктеричность. Характерны афтозный стоматит, глоссит, гепатоспленомегалия. Типичными являются неврологические нарушения — гипорефлексия, появ-

ление патологических рефлексов, атаксия, дефекты речи, парестезии, возможно развитие клонуса и комы. Лабораторно у больных снижена концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови, отмечается метилмалоновая ацидурия. Лечение проводят парентеральным введением больших доз витамина B_{12} (1000 мкг внутримышечно ежедневно не менее 2 нед); после нормализации клинической и гематологической картины поддерживающая терапия витамином B_{12} проводится на протяжении всей жизни (1000 мкг внутримышечно 1 раз в месяц). Больным с наследственным дефицитом ВФ помимо парентерального введения витамина B_{12} , назначают заместительную терапию внутренним фактором человека.

Нарушение транспорта витамина B_{12}

Врожденный дефицит транскобаламина II (ТК II)

ТК является основным транспортным средством для витамина B_{12} , врожденная его недостаточность наследуется аутосомно-рецессивно и сопровождается нарушением абсорбции и транспорта витамина. Клинические проявления заболевания отмечаются в возрасте 3—5 нед и характеризуются появлением вялости, снижением аппетита, замедлением весовых прибавок с развитием гипотрофии, могут быть рвота, диарея; наблюдаются рецидивирующие инфекции, обусловленные иммунной недостаточностью и клеточного, и гуморального типов; позднее появляется поражение нервной системы. В периферической крови отмечается прогрессирующая панцитопения — выраженная мегалобластная анемия с нейтропенией, тромбоцитопенией. Уровень кобаламина в сыворотке крови обычно нормальный. Отмечаются гомоцистинурия и метилмалоновая ацидурия. Для диагностики дефицита ТК II используют ионообменную хроматографию или сывороточный электрофорез на полиакриламидном геле с меченым $^{57}Co B_{12}$. Так как ТК II синтезируется амниоцитами, возможна пренатальная диагностика дефицита ТК II.

Наследственные витамин В₁₂-дефицитные анемии, обусловленные нарушением абсорбции витамина [Lanzkowsky P., 2000]

Признаки	Форма заболевания			
	Наследственный дефицит внутреннего фактора (врожденная пернициозная anemia)	Ювенильная пернициозная anemia (аутоиммунная)	Ювенильная пернициозная anemia с аутоиммунной полиэндокринопатией или селективным дефицитом IgA	Синдром Имерслунд-Гресбека (эссенциальная энтелиопатия с синдромом мегалобластной anemia)
Причина развития	Врожденное отсутствие синтеза ВФ или врожденные дефекты в молекуле ВФ	Наличие антител, блокирующих секрецию ВФ слизистой желудка	Наличие антител, блокирующих секрецию ВФ слизистой желудка	Нарушение транспорта комплекса ВФ-В ₁₂ к энтероцитам вследствие отсутствия рецепторов для комплекса ВФ-В ₁₂
Сроки появления симптомов	Первые 2 года жизни, иногда у подростков и взрослых	9 мес - 5 лет (сроки истощения запасов витамина В ₁₂ приобретенных плодом внутриутробно)	10 лет и старше	Первые 2 года жизни, иногда позднее
Гистология слизистой оболочки желудка	Слизистая не изменена	Атрофия слизистой	Атрофия слизистой	Слизистая не изменена

Продолжение табл. 24

Признаки	Форма заболевания			
	Наследственный дефицит внутреннего фактора (врожденная пернициозная anemia)	Ювенильная пернициозная anemia (аутоиммунная)	Ювенильная пернициозная anemia с аутоиммунной полиэндокринопатией или селективным дефицитом IgA	Синдром Имерслунд-Гресбека (эссенциальная энтелиопатия с синдромом мегалобластной anemia)
Активность ВФ в желудочном соке	Отсутствует или имеется аномальный ВФ («S-binder»)	Отсутствует	Отсутствует	Нормальная
Кислотность желудочного сока	Нормальная	Ахлоргидрия	Ахлоргидрия	Нормальная

Признаки	Наследственный дефицит внутреннего фактора (врожденная пернициозная анемия)	Форма заболевания Ювенильная пернициозная анемия (аутоиммунная) тест Шютнга	Ювенильная пернициозная анемия с аутоиммунной полиэндокриопатией или селективным дефицитом IgA	Синдром Иммерслунда-Гресбека (эссенциальная эпителиопатия с синдромом мегалобластной анемии)
Стандартный	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина	Снижение абсорбции свободного кобаламина
Модифицированный (с добавлениями ВФ)	Нормальная абсорбция комплекса ВФ—В ₁₂	Нормальная абсорбция комплекса ВФ—В ₁₂	Нормальная абсорбция комплекса ВФ—В ₁₂	Снижение абсорбции комплекса ВФ—В ₁₂
Клинические признаки	Отставание в умственном развитии Миелопатия	Редко развитие СКВ. Дефицит IgA. Монилаз. Эндокринопатия у сиблингов.	Гипотиреоз(хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото). Инсулин—зависимый сахарный диабет. Недостаточность яичников. Миастения гравис. Гипопаратиреоз. Болезнь Аддисона. Монилаз. Гипогамаглобулинемия. Селективный дефицит IgA.	Селективный дефицит всасывания кобаламина, отсутствие признаков генерализованной мальабсорбции. Доброкачественная протеинурия по тубулярному типу (не купируется системным назначением витамина В ₁₂). Персистирующая аминоацидурия. Большинство из известных больных описано в Норвегии, Финляндии, Саудовской Аравии и у евреев-сефардов.

Лечение: 1000 мкг витамина B_{12} внутримышечно 2 раза в неделю. После нормализации клинической и гематологической картины заболевания проводится поддерживающая терапия — по 250-1000 мкг витамина B_{12} ежемесячно в течение всей жизни.

Парциальный дефицит транскобаламина I (ТК I)

Описан парциальный дефицит ТК I (также известен как «R-binder» или гаптокоррин). Концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови у таких больных очень низкая, но клинико-гематологических признаков дефицита витамина B_{12} нет, поскольку у больных отмечается нормальный уровень ТК II. Концентрация ТК I составляет 25—54 % от нормы. Клинически заболевание проявляется миелопатией, которую нельзя объяснить другими причинами.

Нарушения метаболизма витамина B_{12}

Кобаламин является кофактором двух внутриклеточных ферментов — метилмалонил-КоА-мутаза и гомоцистеин-метионинметилтрансферазы (метионинсинтетазы).

Метилмалонил-КоА-мутаза — фермент митохондрий, осуществляет диссимиляцию метионина и других аминокислот — валина, изолейцина, треонина на стадии изомеризации метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА. При недостаточности витамина B_{12} снижается активность метилмалонил-КоА-мутаза, что приводит к нарушению пропионатного пути обмена аминокислот. Промежуточный метаболит — метилмалонат — экскретируется из организма, не превращаясь в сукцинил-КоА и, следовательно, не поступая в цикл Кребса, с которым связан обмен аминокислот, углеводов, липидов.

Метионинсинтетаза катализирует перемещение метильных групп от N-метилтетрагидрофолата к гомоцистеину с образованием метионина; одновременно обеспечивает поддержание в активном состоянии фолатной системы, осуществляющей перенос одноуглеродистых соединений в обмене гистидина, биосинтезе пуринов, тимидина и, соответ-

ственно, в синтезе нуклеиновых кислот. При недостатке витамина В₁₂ ресинтез метионина данной системой прекращается, а фолиевая кислота накапливается в виде неиспользуемого в других реакциях метилтетрагидрофолата. Данный фермент содержится в активно пролиферирующих клетках костного мозга и эпителия.

Уменьшение активности метилмалонил-КоА-мутазы сопровождается повышенной экскрецией метилмалоновой кислоты. Снижение активности метионинсинтетазы приводит к пшпергомоцистеинемии и гомоцистеинурии. Метилмалоновая ацидурия характеризуется тяжелым метаболическим ацидозом с накоплением большого количества кислот в крови, моче, ликворе. Частота составляет 1:61 000 [Lanzkowsky P., 2000].

Все нарушения метаболизма кобаламина наследуются аутосомно-рецессивно; различаются по клиническим проявлениям; возможна их пренатальная диагностика. Дефекты кобаламинов А, В, С, Е и F у плода определяют, используя культуру фибробластов, или биохимически в амниотической жидкости или моче матери. В некоторых случаях бывает успешным назначение кобаламина *in utero*.

Дефицит аденозилкобаламина: болезни кобаламина А и В.

В клетках больных не синтезируется аденозилкобаламин, что обуславливает развитие метилмалоновой ацидурии без гомоцистинурии. В первые недели или месяцы жизни у больных развивается тяжелый метаболический ацидоз, приводящий к задержке развития ребенка. Отмечаются гипогликемия, гиперглицинемия. Концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови нормальная, мегалобластная анемия отсутствует.

Лечение: гидроксикобаламин или цианокобаламин по 1 000-2 000 мкг внутримышечно 2 раза в неделю в течение всей жизни.

Дефицит метилмалонил-КоА-мутазы

Выделяют 2 типа дефицита фермента:

mut" — активность фермента не определена;

mutr — резидуальная активность фермента, которая может быть стимулирована высокими дозами кобаламина.

Возникает метилмалоновая ацидурия, обуславливающая появление тяжелого метаболического ацидоза. Клинически отмечаются повторные рвоты, приводящие к эксикозу, мышечная гипотония, апатия, отставание в развитии. Уровень кетонов, глицина, аммония в крови и моче повышен. У многих больных отмечается гипогликемия, лейкопения, тромбоцитопения. Лечение: в диете ограничивают количество белка (исключить поступление аминокислот — валина, изолейцина, метионина и треонина). Карнитин назначают тем больным, у которых выявляют его дефицит. Для уменьшения выработки пропионата в кишечнике анаэробными бактериями назначают линкомицин и метронидазол. Несмотря на терапию, у больных возможно развитие осложнений: инфарктов базальных ганглиев, тубулоинтерстициального нефрита, острого панкреатита, кардиомиопатии.

Комбинированный дефицит аденозилкобаламина и метилкобаламина: болезни кобаламина C, D и F

У больных не синтезируется как метилкобаламин (что приводит к гомоцистинурии и гипометионинемии), так и аденозилкобаламин (что приводит к метилмалоновой ацидурии), что обуславливает дефицит активности метилмалонил-КоА-мутазы и метионинсинтетазы. Заболевание начинается в первые годы жизни. Клинически имеются мегалобластная анемия, отставание в физическом развитии, задержка умственного развития, апатия, возможны судороги, делирий. Отмечаются гидроцефалия, легочное сердце, печеночная недостаточность, пигментная ретинопатия. Больные с ранним началом заболевания могут погибнуть в первые месяцы жизни, при позднем начале заболевания прогноз более благоприятный. Лечение: большие дозы витамина B₁₂ (1 000-2 000 мкг) внутримышечно 2 раза в неделю постоянно.

Дефицит синтеза метилкобаламина: болезни кобаламина Е и G

Нарушение синтеза метилкобаламина приводит к снижению активности метионинсинтетазы, что обуславливает развитие гомоцистинурии и гипометионинемии обычно без метилмалоновой ацидурии, хотя при болезни кобаламина Е может наблюдаться транзиторная метилмалоновая ацидурия. Заболевание начинается в первые два года жизни, иногда у взрослых. Клинически отмечается мегалобластная анемия, отставание в развитии, неврологические нарушения, нистагм, гипотония или гипертония, инсульт, слепота, атаксия. Лечение: гидроксикобаламин по 1 000-2 000 мкг парентерально 1-2 раза в неделю. Возможна пренатальная диагностика болезни кобаламина Е, при подтверждении диагноза матери со второго триместра беременности назначают витамин B_{12} парентерально 2 раза в неделю.

Приобретенные формы витамин B_{12} -дефицитной анемии

Встречаются значительно чаще, чем наследственные.

Причины приобретенных витамин B_{12} -дефицитных анемий:

I. Неадекватное поступление витамина B_{12} .

1. Дефицит витамина B_{12} у матери (вегетарианство, пернициозная анемия, спру), приводящий к дефициту витамина B_{12} в грудном молоке — мегалобластная анемия у детей на грудном вскармливании развивается в 7-24 мес (иногда в более раннем возрасте).

2. Алиментарная недостаточность витамина B_{12} (содержание в диете < 2 мг/сут).

- 1) строгое вегетарианство (полное отсутствие в диете молока, яиц, мясных продуктов);
- 2) голодание;
- 3) быстрое питание;

- 4) у детей раннего возраста при вскармливании козьем молоком или разведенным сухим коровьим молоком.

II. Нарушение абсорбции витамина B_{12}

1. Недостаточность секреции внутреннего фактора:
 - 1) пернициозная анемия (антитела против слизистой оболочки желудка);
 - 2) заболевания слизистой желудка;
 - 3) эрозивные поражения;
 - 4) частичная или тотальная гастрэктомия.
2. Недостаточное всасывание в тонкой кишке:
 - 1) специфическая мальабсорбция витамина B_{12} — употребление хелатов (фитаты, ЭДТА), связывающих кальций, что приводит к нарушениям всасывания витамина B_{12} ;
 - 2) заболевания кишечника, протекающие с генерализованным нарушением всасывания, включая мальабсорбцию витамина B_{12} ;
 - 3) заболевания терминального отдела подвздошной кишки (резекция, шунтирование, болезнь Крона, туберкулез, лимфома);
 - 4) недостаточность поджелудочной железы;
 - 5) синдром Золлингера—Эллисона;
 - 6) целиакия;
 - 7) спру;
 - 8) кишечная склеродермия.
3. Конкурентная борьба за витамин B_{12} :
 - 1) синдром «слепой кишки» — анатомические изменения тонкой кишки (дивертикулы, анастомозы и фистулы, слепые петли и карманы, стриктуры) приводят к нарушению всасывания витамина B_{12} вследствие изменения бактериальной кишечной флоры;
 - 2) инвазия широким лентецом (*Diphyllobothrium latum*) — гельминт конкурирует с хозяином из-за витамина B_{12} , последний может содержаться в теле гельминта в количествах, необходи-

мых для достижения терапевтической ремиссии.

III. Приобретенные нарушения метаболизма витамина В₁₂.

1. Повышенная утилизации витамина В₁₂:

- 1) заболевания печени;
- 2) злокачественные новообразования;
- 3) гипотиреоз;
- 4) белковая недостаточность (квашиоркор, маразм).

2. Прием лекарств, нарушающих абсорбцию и/или утилизацию витамина В₁₂ (ПАСК, неомицин, колхицин, этанол, метформин, циметидин, оральные контрацептивы (?), закись азота).

Симптомы болезни появляются постепенно. Первоначально отмечают ухудшение аппетита, отвращение к мясу, возможны диспепсические явления. Наиболее выражен анемический синдром — бледность, легкая иктеричность кожи с лимонно-желтым оттенком, субиктеричность склер, слабость, недомогание, быстрая утомляемость, головокружение, тахикардия, одышка даже при небольшой физической нагрузке. Характерны изменения со стороны желудочно-кишечного тракта — глоссит (появление на языке ярко-красных участков воспаления, чувствительных к приему пищи, особенно кислой), сопровождающийся болями и жжением, возможно появление афт на языке. По мере стихания воспалительных явлений сосочки языка атрофируются, язык становится блестящим и гладким — «лакированный язык». Со стороны нервной системы изменения минимальны, у детей не наблюдается фуникулярного миелоза. Наиболее часто отмечаются парестезии — ощущение ползания мурашек, онемение конечностей и прочие. Возможна умеренная гепатоспленомегалия. Иногда при усилении гемолиза отмечается субфебрилитет. Возможны функциональные изменения со стороны ЖКТ, сердца. Нередко у больных отмечают резкое снижение желудочной секреции. Из-за длительной гипоксии возможно развитие функциональной недостаточности миокарда (происходит нарушение питания сердечной мышцы, ее жировая инфильтрация).

Фолиеводефицитные анемии

Метаболизм фолиевой кислоты

Фолиевая кислота важна для нормального процесса кроветворения. При ее дефиците нарушается эритро-, грануло- и тромбоцитопоз.

В организм ребенка фолиевая кислота поступает с пищей. Фолатами наиболее богата говяжья и куриная печень, салат, шпинат, томаты, спаржа, мясо, дрожжи; в женском и коровьем молоке фолатов в 6 раз больше, чем в козьем. Суточная потребность в фолиевой кислоте составляет 20-50 мкг, что эквивалентно 100-200 мкг пищевых фолатов. Всасывание фолатов происходит в двенадцатиперстной кишке и в проксимальных отделах тощей кишки. В клетке фолат под действием дигидрофолатредуктазы восстанавливается в 5-метилтетрагидрофолат, который в плазме крови связывается с различными белками (α_2 -макроглобулином, альбумином, трансферрином, специфическим белком — переносчиком фолатов); 5-метилтетрагидрофолат отдает метиловую группу кобаламину в процессе образования метионина из цистеина. Соединения фолиевой кислоты также играют большую роль в синтезе ДНК, являясь донорами одного атома углерода при превращении дезоксиуридина в дезокситимидин. Тетрагидрофолат подвергается полиглутаминированию; по видимому, этот механизм обеспечивает сохранение фолиевой кислоты в клетке. Большая часть фолатов транспортируется в печень, где откладывается в виде полиглутаматов, либо активируется в один из активных кофакторов. Фолаты также транспортируются в костномозговые клетки, поскольку необходимы для их пролиферации. Накопление фолатов в клетке является витамин B_{12} -зависимым процессом. Дефицит кобаламина приводит к блокаде метаболизма фолата на этапе образования метилтетрагидрофолата, в результате чего фолат расходуется на синтез дезоксиуридина; при этом полиглутаминирование протекает менее эффективно, что вызывает утечку фолиевой кислоты из клетки. Небольшое количество фолата

тов — около 10 нг в день — экскретируется с мочой. Общее содержание фолатов в организме составляет 5-10 мг, половина находится в печени.

Патогенез

Недостаточность фолиевой кислоты у ребенка может возникнуть сравнительно легко, так как суточное потребление фолатов велико, а поступление резорбируемых фолатов с пищей ограничено. Резервы фолатов в организме малы. Мегалобластная анемия развивается при дефиците фолиевой кислоты через 16-133 дня. При диете без фолиевой кислоты происходит быстрое и значительное снижение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови. Однако концентрация в эритроцитах в данный момент может быть еще нормальной и снижаться лишь позднее, поэтому для выявления частичного дефицита необходимо определять ее концентрацию в эритроцитах.

Недостаток фолатов приводит к уменьшению образования 5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты, необходимой для синтеза пуриновых предшественников нуклеиновых кислот, в результате чего нарушается синтез ДНК.

Причины дефицита фолатов

- I. Неадекватное поступление фолиевой кислоты (алиментарный дефицит фолатов).
 1. Вскармливание козьем молоком.
 2. Дефекты термической обработки пищи (продолжительная варка уменьшает содержание фолатов на 40 %).
 3. Вегетарианство с исключением из пищевого рациона мяса, печени, яиц.
 4. Необходимость специфической диеты при фенилкетонурии, болезни кленового сиропа без коррекции фолиевой кислоты.
- II. Нарушение всасывания фолиевой кислоты.

1. Врожденная мальабсорбция фолатов.
2. Приобретенная мальабсорбция фолатов:
 - идиопатическая стеаторея;
 - спру;
 - целиакия;
 - болезнь Крона;
 - болезнь Уиппла;
 - дивертикулы тонкой кишки;
 - резекция тощей кишки;
 - прием лекарственных препаратов, нарушающих абсорбцию фолиевой кислоты (дифенин, барбитураты, оральные контрацептивы, циклосерин, метформин, этанол, аминокислоты — глицин, метионин).

III. Повышенная потребность в фолиевой кислоте.

1. Недоношенные и дети первого года жизни.
2. Пубертатный период.
3. Беременность и лактация.
4. Гемолитические анемии.
5. Дизэритропоэтические анемии.
6. Эритролейкоз.
7. Миелодиспластический синдром.
8. Быстро прогрессирующие злокачественные опухоли.
9. Сепсис, инфекционные заболевания.
10. Распространенные заболевания кожи (герпетиформный дерматит, эксфолиативный дерматит).
11. Тиреотоксикоз.
12. Цирроз.
13. После трансплантации костного мозга.

IV. Нарушения метаболизма фолиевой кислоты.

1. Врожденные:
 - дефицит активности дигидрофолиевой редуктазы;
 - дефицит активности формиминотрансферазы;
 - дефицит активности метилтетрагидрофолиевой редуктазы;

- первичный дефицит активности метилтетрагидрофолаттрансферазы;
 - функциональный дефицит активности метилтетрагидрофолаттрансферазы;
 - дефицит активности метилтетрагидрофолиевой циклогидролазы;
 - дефицит активности ферментов, участвующих в метаболизме оротовой кислоты;
2. Приобретенные — нарушение утилизации фолатов:
- прием лекарств — антагонистов фолатов (пентамидин, триметоприм, триамтерен, пириметамин);
 - прием лекарств — ингибиторов дигидрофолатредуктазы (метотрексат);
 - дефицит витамина B₁₂;
 - алкоголизм;
 - острые и хронические заболевания печени;
 - белковая недостаточность (квашиоркор* ма-разм).

V. Повышенная потеря фолатов (экскреция с мочой более 100 мг в сутки).

1. Хроническая почечная недостаточность (особенно у больных, находящихся на гемодиализе).
2. Заболевания печени.
3. Сердечно-сосудистые заболевания.

Обсуждая причины развития фолиеводефицитных анемий, особо необходимо остановиться на рассмотрении повышенной потребности в фолатах у недоношенных детей и детей первого года жизни. Концентрация фолатов в сыворотке крови и эритроцитах у новорожденных в 2-3 раза больше, чем у взрослых. Однако за первые недели жизни она снижается до уровня, наблюдающегося у старших детей и взрослых. Средние дневные потери фолатов на единицу поверхности тела наибольшие у детей первых дней жизни, поэтому покрыть потребности фолатов за счет диеты не удастся. Особенно легко дефицит фолиевой кислоты

и мегалобластная анемия развиваются у недоношенных детей 6-10-недельного возраста, рождающихся с малым депо фолатов. Это связано с быстрым истощением депо фолиевой кислоты вследствие интенсивного роста, особенностей питания и интеркуррентных заболеваний.

Во время беременности увеличение потребностей в фолиевой кислоте обусловлено потребностями в ней плода, которая составляет 100-300 мкг/сут.

При гемолитических анемиях возникающий дефицит фолиевой кислоты связан с повышенной утилизацией фолатов молодыми клетками эритроидного ростка. Особенно низкие уровни фолиевой кислоты отмечаются у больных серповидно-клеточной анемией, большой талассемией.

Клиническая картина

Клинически дефицит фолиевой кислоты у детей проявляется нарастающей вялостью, анорексией, низкой прибавкой массы тела, склонностью к желудочно-кишечным расстройствам (возможна хроническая диарея). Могут отмечаться глоссит, учащение инфекционных заболеваний, в далеко зашедших случаях — тромбоцитопенические кровотечения. Неврологических нарушений в отличие от дефицита витамина B₁₂ нет. Однако отмечено, что при наличии психоневрологических нарушений (эпилепсия, шизофрения) дефицит фолатов усугубляет их течение.

Врожденная мальабсорбция фолатов

Встречается редко (описано 13 случаев); наследуется ауто-сомно-рецессивно; характеризуется селективной мальабсорбцией фолатов. В первые месяцы жизни развивается мегалобластная анемия, также отмечается диарея, стоматит, глоссит, отставание в развитии, прогрессирующие неврологические нарушения. Лабораторно определяется очень низкий уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови, эритроцитах и ликворе; может быть повышена экскреция с

мочой формиминоглутамата и оротовой кислоты. Лечение: фолиевая кислота внутрь в дозе 5–40 мг в сутки, при необходимости доза может быть повышена до 100 мг в сутки и более; также возможно назначение фолиевой кислоты внутримышечно, для профилактики рецидивов фолиевую кислоту вводят внутримышечно по 15 мг каждые 3–4 недели.

Дефицит активности метилтетрагидрофолатредуктазы

Наследуется аутосомно-рецессивно; в литературе имеются описания более 30 случаев заболевания. Первые клинические проявления заболевания отмечаются либо в первые месяцы жизни, либо значительно позднее — в 16 лет и старше. Характерные признаки: задержка психомоторного развития, микроцефалия, в более старшем возрасте — нарушение походки и моторики, инсульты, психиатрические проявления. Мегалобластная анемия отсутствует. Дефицит фермента приводит к повышению в плазме гомоцистеина и гомоцистеинурии и к снижению в плазме уровня метионина. По результатам патоморфологических исследований, проведенных у больных с тяжелым дефицитом активности метилтетрагидрофолатредуктазы, выявлены сосудистые изменения, тромбозы церебральных вен и артерий, расширение желудочков мозга, гидроцефалия, микрогирия, периваскулярные изменения, демиелинизация, инфильтрация макрофагами, глиоз, астроцитоз, дегенеративные изменения спинного мозга. Причиной демиелинизации также может быть дефицит метионина. Для диагностики определяют активность фермента в клетках печени, лейкоцитах и культуре фибробластов.

Прогноз: неблагоприятен при раннем начале заболевания. Лечение: заболевание резистентно к терапии; назначают фолиевую кислоту, метилтетрагидрофолат, метионин, пиридоксин, кобаламин, бетаин. Возможна пренатальная диагностика дефицита фермента (амниоцентез, биопсия хориона). После установления диагноза назначают бетаин,

способствующий снижению уровня гомоцистеина и повышению уровня метионина.

Характеристика наследственных мегалобластных анемий, обусловленных дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, представлена в табл. 25.

Тиаминзависимая мегалобластная анемия

Встречается очень редко; наследуется аутосомно-рецессивно. У больных отмечается мегалобластная анемия, может быть сидеробластная анемия с кольцевидными сидеробластами. Имеются лейкопения, тромбоцитопения. Помимо мегалобластной анемии, у больных отмечаются сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота. Содержание кобаламина и фолатов в сыворотке крови нормальное, признаки дефицита тиамина отсутствуют.

Патогенез болезни не ясен. Полагают, что заболевание может быть обусловлено либо нарушением транспорта тиамина, либо дефицитом активности тиаминзависимого фермента пиродифосфокиназы.

Лечение: использование витамина B_{12} , фолиевой кислоты неэффективно. Назначают тиамин по 100 мг в сутки внутрь ежедневно до полной нормализации гематологических показателей, затем проводится поддерживающая терапия тиамином по 25 мг в сутки. При отмене препарата через несколько месяцев возникает рецидив заболевания.

Лабораторные данные при мегалобластных анемиях

Лабораторные показатели имеют решающее значение в диагностике мегалобластных анемий. Необходимо помнить, что назначение витамина B_{12} , фолиевой кислоты, гемотрансфузий до установления диагноза может существенно затруднить диагностику, так как «стишует» важный диагнос-

Наследственные мегалобластные анемии, обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований

Дефицит активности ¹	Дигидрофолиевой редуктазы	Метилтетрагидрофолат трансферазы	Формиминотрансферазы	Ферментов, участвующих в метаболизме оротовой кислоты	Гипоксантингуанин-фосфорибозил-трансферазы (синдром Леша-Нихена)
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой
Сроки появления симптомов	Период новорожденности - первые месяцы жизни	Первые месяцы жизни	Первый год жизни	Первые месяцы жизни	С рождения признаки нарушения метаболизма пурина, с 3-4 мес - задержка психомоторного развития, после 2 лет мегалобластная анемия и неврологические нарушения
Мегалобластная анемия	Имеется, отсутствует гиперсегментация нейтрофилов	Имеется	Отсутствует у некоторых больных	Имеется	Имеется

Окончание табл. 25

Другие клинические признаки		Задержка психомоторного развития; расширение желудочков головного мозга. Гепатоспленомегалия, диарея.	Задержка психомоторного развития; расширение желудочков и атрофия коры головного мозга	Задержка физического и умственного развития. Дегенеративные изменения сетчатки глаза. Спленомегалия. Возможна обструкция мочевыводящих путей	Центральные параличи, хореоатетаз, спастические симптомы, нарушение интеллекта, избыточное образование мочевой кислоты
Уровень кобаламина в сыворотке крови	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Повышенный	
Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови	Нормальный	Повышенный	Повышенный	Повышенный	Низкий
Ацидурия	Формиминоглутаминовая (после введения гистидина)	Отсутствует	Формиминоглутаминовая (после введения гистидина)	Оротовая	Уратурия
Активность ферментов в клетках печени	Снижена	Снижена	Снижена (14-54% от нормы)		
Лечение	Фолиновая кислота 3 мг в сутки внутримышечно	Фолиевая кислота 5 мг в сутки внутрь	Фолиевая кислота внутрь	Уридин 1-1,5 г в сутки внутрь	Аденин 1,5 г в сутки

тический признак — мегалобластные изменения в костном мозге.

В гемограмме обнаруживают гиперхромную ($ЦП = 1,2-1,4$) гипорегенераторную анемию различной степени тяжести. Число эритроцитов непропорционально уменьшено по отношению к гематокриту, поэтому анемия макроцитарная — диаметр эритроцитов увеличен до 12-14 мкм и более, объем их резко увеличен — $MCV = 110-140$ П и более (макроовалоциты). Встречаются эритроциты с базофильной пунктацией цитоплазмы. В них обнаруживаются остатки ядра — тельца Жолли, кольца Кебота, пылинки Вейденрейха. Число ретикулоцитов снижено и составляет 1-2 %. Могут встречаться мегалобласты. Возможны умеренная лейконейтропения (лейкоциты $1,5-4,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($50-15 \times 10^9/\text{л}$), появляются гигантских форм нейтрофилы с гиперсегментацией ядер (в ядре обнаруживается более 5 долей). Необходимо помнить, что у большинства больных с одновременным дефицитом железа, талассемией или анемией на фоне хронического заболевания признаки мегалобластоза могут быть без макроцитоза.

Мегалобластный тип кроветворения устанавливают только после исследования костного мозга. В стерильном пунктате число миелокариоцитов повышено, увеличено содержание клеток эритроидного ростка, клетки в основном представлены мегалобластами — крупными клетками с нежной структурой ядра не только на ранних, но и на поздних стадиях созревания. «Ядро мегалобласта напоминает песок, испещренный каплями небольшого дождя, тогда как ядро нормоцита напоминает растрескавшуюся землю» [Л. И. Идельсон, 1979]. Характерна ранняя гемоглобинизация цитоплазмы мегалобластов. Наблюдают морфологические изменения в клетках миелоидного ростка и мегакариоцитах. Отмечается задержка созревания гранулоцитов, обнаруживаются гигантские метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы. Число мегакариоцитов нормальное или снижено.

Биохимически, как правило, определяется умеренное повышение уровня непрямого билирубина. Содержание сывороточного железа нормальное или до лечения несколько повышено; с началом лечения и быстрой утилизацией железа костным мозгом уровень его нормализуется.

Уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке крови измеряют с помощью радиоактивных или микробиологических методов. Концентрация витамина B_{12} в сыворотке крови в норме составляет 200-800 пг/мл (при недостаточности ниже 100 пг/мл), фолиевой кислоты 5-20 нг/мл (при ее недостаточности уровень становится ниже 3 нг/мл). Уровень фолата в эритроцитах в норме равен 74-640 нг/мл, при дефиците фолатов составляет менее 70 нг/мл. Так как уровень фолата в сыворотке отражает недавнее поступление последнего с пищей, то он будет низким уже через 24-48 ч после прекращения приема фолновой кислоты. Наоборот, у больных с дефицитом фолата его уровень нормализуется через несколько часов после принятия пищи, содержащей фолат. Гемолизированные эритроциты выделяют фолиевую кислоту в сыворотку, ложно повышая сывороточный уровень даже при внутриклеточном дефиците фолата. Дефицит кобаламина, ухудшающий полиглутаминирование фолата, может вызвать его утечку из клеток, что приводит к снижению уровня фолата в эритроцитах при нормальном уровне в сыворотке.

При снижении концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови отмечаются метилмалоновая ацидурия, гомоцистинурия. В норме за 24 ч с мочой экскретируется 0-3,5 мг метилмалоната, а при дефиците витамина B_{12} его экскреция увеличивается в несколько десятков раз. При низком уровне фолатов в сыворотке крови наблюдается экскреция с мочой формиминглутаминовой кислоты.

Для дифференциальной диагностики между дефицитом витамина B_{12} и фолиевой кислоты применяют ализерин красный. При окраске мазков костного мозга окрашиваются мегалобласты, образовавшиеся вследствие дефицита витамина B_{12} , а не фолиевой кислоты.

Всасывание витамина B_{12} оценивают с помощью теста Шиллинга, при котором используется радиоактивный витамин. Больной получает внутрь небольшое количество витамина B_{12} , меченного ^{57}Co ; в организме он соединяется с внутренним фактором желудочного секрета и поступает в терминальный отдел подвздошной кишки, в котором всасывается. Поскольку всосавшийся витамин переходит в связанное с белками крови и тканей состояние, в норме он не выводится мочой. Затем парентерально вводят большую дозу (1000 мкг внутримышечно) нерадиоактивного витамина для насыщения циркулирующих кобаламинсвязывающих белков (транскобаламинов I и II) и обеспечения максимальной экскреции абсорбированного из кишечника радиоактивного витамина с мочой. В норме в суточной порции мочи появляется 10—35 % ранее всосавшегося витамина, у больных с дефицитом кобаламина экскретируется менее 3 % от введенной дозы. Связь нарушения всасывания витамина с отсутствием внутреннего фактора может быть подтверждена с помощью модифицированного теста Шиллинга: радиоактивный витамин вводят вместе с 30 мг внутреннего фактора. Если нарушение всасывания витамина B_{12} вызвано отсутствием внутреннего фактора, то радиоактивный витамин абсорбируется в адекватных количествах, выделяемых с мочой. С другой стороны, если нарушение всасывания витамина обусловлено аномалией рецепторных зон в подвздошной кишке или другими причинами, связанными с кишечником, то после введения внутреннего фактора процессы абсорбции витамина не нормализуются. Если нарушение абсорбции не компенсируется, пробу можно повторить после назначения курса антибиотиков широкого спектра действия (подавление избыточного бактериального роста) и последующего применения панкреатических ферментов (устранение панкреатической недостаточности). Проба Шиллинга показательна лишь при тщательном сборе мочи. Тест Шиллинга для выявления мальабсорбции витамина B_{12} у детей не применяется, поскольку он связан с введением в организм радиоактивного препарата.

Для исключения мальабсорбции фолатов проводят следующую пробу: больной получает внутрь 5 мг птероилглутаминовой кислоты, что приводит к повышению уровня фолиевой кислоты до 100 нг/мл в течение часа. Если уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови не повышается, мальабсорбция фолата считается доказанной.

План обследования больного мегалобластной анемией

I. Анализы, подтверждающие наличие мегалобластной анемии.

1. Клинический анализ крови с определением числа ретикулоцитов и морфологической характеристикой эритроцитов.
2. Биохимический анализ крови, включающий определение билирубина и его фракций, сывороточного железа.
3. Миелограмма.

II. Анализы, уточняющие варианты мегалобластной анемии.

1. Морфологическое исследование мазков костного мозга при окраске ализерином красным.
2. Специальные методы:
 - 1) определение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови;
 - 2) определение концентрации фолиевой кислоты в сыворотке крови и эритроцитах;
 - 3) уровень экскреции с мочой метилмалоновой кислоты;
 - 4) уровень экскреции с мочой формиминглутаминовой кислоты.

III. Общеклиническое обследование для уточнения причины анемии: анализы мочи, кала, эндоскопическое обследование, определение секреции желудочного сока, рентгенологическое и морфологическое (по показаниям) исследование желудочно-кишечного тракта, осмотры специалистов, все обследования по индивидуальным показаниям.

Причины мегалобластных анемий и сроки их появления
[Lanzkowsky P., 2000]

Причины	Сроки появления, месяцы жизни		
	2-6	7-24	>24
Дефицит фолиевой кислоты			
<i>Неадекватное поступление</i>			
Недоношенность	+		
Алиментарная недостаточность (например, вскармливание козлым молоком)			
Хронический гемолиз			+
<i>Нарушение всасывания</i>			
Целиакия/спру			+
Прием противосудорожных препаратов			+
Врожденное	+		
Дефицит витамина В₁₂			
<i>Неадекватное поступление</i>			
Дефицит витамина В ₁₂ у матери		+	
Алиментарная недостаточность			+
<i>Нарушение всасывания</i>			
Ювенильная пернициозная анемия			+
Врожденная мальабсорбция		+	+
Врожденное отсутствие внутреннего фактора		+	±
<i>Нарушение метаболизма</i>			
Дефицит транскобаламина II	+		
Нарушение утилизации	+		
Другие			
Тиаминзависимая мегалобластная анемия			+
Оротовая ацидурия	+		
Синдром Леша—Нихена			+

Определенную помощь в определении причины мегалобластной анемии у детей могут оказать сроки появления анемии (табл. 26).

Лечение приобретенных форм мегалобластных анемий

Обязательно устранение причины, вызывающей недостаточность витамина B_{12} или фолиевой кислоты (нерациональное вскармливание, глистная инвазия, прием лекарств, инфекции и пр.).

При дефиците витамина B_{12}

При дефиците витамина B_{12} назначают его препараты — цианокобаламин или оксикобаламин. Лечебная доза (доза насыщения) составляет 5 мкг/кг/сут у детей до года; 100–200 мкг в сутки — в возрасте после года, 200–400 мкг в сутки — в подростковом возрасте. Препарат вводят внутримышечно 1 раз в день в течение 5–10 дней до получения ретикулоцитарного криза, а затем через день — до получения гематологической ремиссии. Продолжительность курса составляет 2–4 нед. При наличии неврологических проявлений витамин вводят в дозе 1000 мкг в сутки внутримышечно в течение не менее 2 нед.

Критерии эффективности лечения

1. Ретикулоцитарный криз (повышение количества ретикулоцитов с 3–4-го дня; максимальный подъем числа ретикулоцитов на 6–10-й день лечения; нормализация количества ретикулоцитов к 20-му дню; степень ретикулоцитоза пропорциональна степени анемии).
2. Нормализация костномозгового кроветворения (к 4-му дню лечения).
3. Нормализация картины периферической крови (улучшение показателей красной крови отмечается с конца первой недели терапии).

4. Уменьшение неврологических симптомов с 3-го дня лечения; полная нормализация через несколько месяцев.

Закрепляют терапию введением препарата в суточной дозе 1 раз в неделю в течение двух месяцев, затем два раза в месяц в течение полугода и один раз в шесть месяцев в течение нескольких лет.

Если причина развития B_{12} -дефицитной анемии устранена, то необходимости в дальнейшей терапии нет. Если причина развития анемии сохраняется или устранена не полностью, ежегодно проводится поддерживающая терапия профилактическими курсами витамина B_{12} в суточной дозе через день в течение 3 нед. Прерывание терапии через 10-18 мес приведет к рецидиву анемии, ранним признаком которого является гиперсегментация ядер нейтрофилов.

При наличии изолированного дефицита витамина B_{12} назначение фолиевой кислоты нецелесообразно, так как она не оказывает эффекта при неврологических симптомах и даже может ускорить их развитие.

На фоне лечения кобаламином возможно развитие дефицита железа и фолиевой кислоты, так как они потребляются пролиферирующими тканями. В связи с этим через 7-10 дней от начала лечения витамин B_{12} можно дополнить фолиевой кислотой; препараты железа назначают после снижения ЦП до 0,8. При наличии у больного полидефицитной анемии (например, железо-витамин B_{12} -дефицитная анемия у вегетарианца, больного с синдромом «слепой кишки» и так далее) терапию начинают с назначения препарата железа, а витамин B_{12} подключают с 3-4-й недели лечения и позднее. При тяжелой анемии коррекция дефицита витамина B_{12} может привести к острой гипокалиемии, гипофосфатемии и гиперурикемии в связи с резкой активацией клеточной пролиферации и метаболизма ДНК и белков.

Гемотрансфузии используют только при гемодинамических расстройствах, коме.

Дефицит фолиевой кислоты

При дефиците фолиевой кислоты назначают 1-5 мг фолиевой кислоты внутрь ежедневно в течение 3-4 нед либо нескольких месяцев, то есть до тех пор, пока не образуется новая популяция эритроцитов. Доза фолиевой кислоты у детей первого года жизни составляет 0,25-0,5 мг/сут. При наличии синдрома мальабсорбции доза составляет 5-15 мг/сут.

Количество ретикулоцитов начинает увеличиваться на 2-4-й день лечения, максимальный подъем отмечается на 4-7-й день терапии. Нормализация уровня гемоглобина происходит на 2-6-й неделе. Количество лейкоцитов и тромбоцитов повышается параллельно с ретикулоцитозом. Нормализация костномозгового кроветворения происходит в течение 24-48 ч, но гигантские миелоциты и метамиелоциты могут наблюдаться в течение нескольких дней.

Профилактика мегалобластных анемий

Рациональное питание — диета с обязательным употреблением мяса, молока, печени, сыра, овощей (томаты, салат, шпинат, спаржа).

Назначение фолиевой кислоты в дозе 5-10 мг/сут в последнем триместре беременности, по 1-5 мг в сут недоношенным детям и детям с синдромом мальабсорбции курсами по 14 дней.

Диспансерное наблюдение в периоде ремиссии

- Осмотр гематолога 1 раз в месяц, на протяжении первых 6 месяцев наблюдения; затем 1 раз в 3 месяца в течение 1,5 лет; общий срок наблюдения при приобретенных формах не менее 2 лет.
- Клинический анализ крови с определением количества ретикулоцитов перед каждым осмотром гематолога.

Курсы поддерживающей терапии витамина В₁₂ (по схеме).

Коррекция диеты.

Продолжение терапии основного заболевания, приведшего к развитию мегалобластной анемии.

Наследственные дизэритропоэтические анемии

Под дизэритропоэзом понимают патологически измененное соотношение процессов пролиферации и созревания эритроидных клеток в костном мозге. Наследственные (врожденные) дизэритропоэтические анемии (ВДА) — это редкие формы анемий, при которых характерные морфологические аномалии обнаруживаются в костном мозге, а не в периферической крови, хотя имеются также неспецифические морфологические изменения циркулирующих эритроцитов.

Основными особенностями костномозгового кроветворения при дизэритропоэтических анемиях являются:

- 1) выраженный неэффективный эритропоэз (то есть преждевременное внутрикостномозговое разрушение клеток эритроидного ряда);
- 2) резкое раздражение эритроидного ростка при небольшом ретикулоцитозе, соотношение лейкоциты/эритроциты равно или менее 1 : 3 (при норме 4:1);
- 3) внутрикостномозговой гемолиз эритроидных клеток;
- 4) наличие характерных многоядерных форм эритрокариоцитов.

Клинические признаки дизэритропоэтических анемий возникают обычно в раннем возрасте — периоде новорожден-

ности, на первом году жизни, реже — в более позднем периоде — до 15 лет.

Клиническая картина напоминает таковую при наследственных гемолитических анемиях — умеренная бледность кожи, легкая желтушность, иктеричность склер. Возможны признаки диспластичности: высокое небо, башенный череп, искривление мизинца и другие. Наследственные дизэритропоэтические анемии сопровождаются нарушением обмена железа, что приводит к развитию гемосидероза. Развитие гемосидероза сопровождается умеренным увеличением размеров печени и селезенки. В периферической крови — анемия легкой или средней степени тяжести, количество ретикулоцитов умеренно повышено до 20-40 %. Количество тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула в пределах нормальных величин. Биохимически определяется умеренная гипербилирубинемия, уровень сывороточного железа умеренно повышен.

Heimpel и Wendt (1968) первоначально разделяли врожденные дизэритропоэтические анемии на три типа, позднее были описаны IV-VI типы ВДА. Особенности различных типов ВДА представлены в табл. 27 и 28.

ВДА I типа. Клинические проявления заболевания могут отмечаться уже в первые дни жизни ребенка в виде желтухи, позднее присоединяется анемия или оба эти симптома могут развиваться одновременно. Характерна низкая масса тела при рождении, у части больных может в дальнейшем наблюдаться задержка физического и психомоторного развития. Характерен макроцитоз, полихроматоз, наличие базофильной пунктации в эритроцитах, может быть овалоцитоз. При исследовании костного мозга отмечается гиперплазия эритроидного ростка; морфологически эритробласты не отличаются от нормальных; морфологические изменения отмечаются в базофильных и особенно в полихроматофильных и оксифильных нормоцитах, которые напоминают мегалобласты, часть клеток содержит по 2 ядра, между разъединившимися нормоцитами остаются тонкие хроматиновые мостики, соединяющие ядра клеток.

Таблица 27

Клинико-лабораторные особенности врождённых дизэритропоэтических анемий, типы IV—VI
[Wickramasinghe S.N., 1997]

Признаки	Тип IV	Тип V	Тип VI
Клинические черты	Незначительная или умеренная спленомегалия	Селезенка пальпируется у части больных. Непрямая гипербилирубинемия	Селезенка не пальпируется
Гемоглобин	Очень низкий, необходимы гемотрансфузии	Нормальный или субнормальный	Нормальный или субнормальный
MCV	Нормальный или несколько увеличен	Нормальный или несколько увеличен	Резко увеличен (119-125 fl)
Эритропоэз	Нормобластический или умеренный мегалобластический	Нормобластический	Выраженный мегалобластический
Неспецифическая дисплазия эритробластов	Имеется	Отсутствует или выражена минимально	Имеется

Клинико-лабораторные особенности врождённых дизэритропоэтических анемий, типы I—III
[Wickramasinghe S.N., 1997]

Признаки	Тип I	Тип II	Тип III
Тип наследования	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный или спонтанная мутация
Локализация гена	15 q 15.1–15.3 в некоторых случаях	Неизвестна	15 q 21–25 в некоторых случаях
Клинические черты	Гепатоспленомегалия, иктеричность	Гепатоспленомегалия, иктеричность различной выраженности, калькулезный холецистит, гемосидероз	Гепатоспленомегалия, повышенная склонность к лимфопролиферативным заболеваниям
MCV	Увеличен	Нормальный	Увеличен
Анемия	От легкой до средней тяжести (Hb 80–120 г/л)	От легкой до тяжелой (Hb 60–70 г/л)	Средней тяжести (Hb 70–85 г/л)
Ретикулоциты	1,5 %	2 %	2–4 %
Морфология эритроцитов в периферической крови	Макроциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация	Нормоциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация, дакриоциты, часто гипохромия	Макроциты: анизоцитоз, пойкилоцитоз, базофильная пунктация

Окончание табл. 28

Признаки	Тип I	Тип II	Тип III
Морфология костного мозга	Мегалобласты: двоядерные клетки, 1–3%; эритробласты, связанные хроматиновыми ядерными мостиками, 1–2 %	Нормобласты: дву- и многоядерные, 10–50 %, преобладают двоядерные	Мегалобласты: многоядерные (=12 ядер) гигантобласты, 50–60 %
Электронная микроскопия	Недостаток хроматина в ядерной мембране, структура ядра напоминает «швейцарский сыр»	Двойная мембрана в эритроцитах, избыток цитоплазматического ретикулума	
Серология			
Кислотно-сывороточный тест Хема	Отрицательный	Положительный	Отрицательный
Агглютинация анти- <i>i</i> -антителами	Нормальная/усилена	Усилена	Нормальная/усилена
Уровень морфологических изменений в клетках костного мозга	Базофильные нормоциты	Полихроматофильные и оксифильные нормоциты	
Содержание сидеробластов в костном мозге	Слегка повышено	Повышено	Повышено
Уровень билирубина в сыворотке крови и уробилиногена в моче	Повышен	Повышен	Повышен
$T_{1/2}$ аутологических эритроцитов в радиоизотопном исследовании ^{51}Cr	Почти нормальный	Немного укорочен	Укорочен
Клиренс ^{59}Fe плазмы	Повышен	Повышен	Повышен
Утилизация эритроидными клетками ^{59}Fe	Снижена	Снижена	Снижена

ВДА II типа (HEMPAS — по первым буквам английских слов, означающих: наследственная многоядерность эритробластных клеток с положительным тестом на подкисленную сыворотку). Анемический синдром является ранним признаком болезни. Анемия нормохромная, нормоцитарная; содержание ретикулоцитов нормальное, иногда незначительно повышено. Характерны серологические особенности: положительный кислотно-сывороточный тест Хема, эритроциты интенсивно агглютинируются anti-i-антителами в отличие от нормальных постнатальных эритроцитов и лизируются антителами анти-i и анти-I. При исследовании костного мозга выявляют гиперплазию эритроидного ростка, морфология эритробластов соответствует норме, изменения выявляют в полихроматофильных и оксифильных нормоцитах — клетки содержат 2 и более ядер различной формы (округлые, в виде трилистника, тутовой ягоды). Выражен кариорексис или пикноз ядер.

ВДА III типа встречается редко. Анемия макроцитарная, встречаются фрагментированные эритроциты. В костном мозге, наряду с гиперплазией эритроидного ростка, характерно наличие многоядерных (10-12 ядер и более) гигантских (диаметр 50-60 мкм и более) эритроцитов.

ВДА IV типа — описаны единичные больные, тип наследования не установлен. По клинико-гематологическим признакам напоминают ВДА II типа, но при IV типе отсутствуют серологические изменения.

Диагноз ВДА

Может быть установлен только после исключения других причин врожденного дизэритропоэза, таких как талассемические синдромы и наследственные сидеробластные анемии.

План обследования больного при ВДА

I. Анализы, подтверждающие наличие ВДА.

1. Клинический анализ крови с определением MCV, RDW, числа ретикулоцитов и морфологической характеристикой эритроцитов.

2. Биохимический анализ крови: железокompлекс, ферритин, билирубин.
3. Миелограмма с определением количества сидеробластов.
4. Определение концентрации витамина B_{12} в сыворотке крови и концентрации фолиевой кислоты в эритроцитах.
5. Электрофорез гемоглобинов: HbA_2 , HbF .
6. Определение ферментов эритроцитов: пируваткиназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.
7. Десфераловая проба.

II. Анализы, уточняющие тип ВДА.

1. Электронная микроскопия и цитогенетическое исследование клеток костного мозга.
2. Кислотно-сывороточный тест Хема.
3. Электрофорез белков эритроцитарной мембраны в полиакриламидном геле с добавлением додецил-сульфата натрия.
4. Исследования синтеза глобиновых цепей.

Лечение

При легком течении ВДА терапия не требуется. При выраженном гемолитическом компоненте и значительном увеличении селезенки возможно выполнение спленэктомии, которая дает частичный гематологический эффект. Трансфузии эритроцитарной массы проводят с осторожностью, так как, с одной стороны, они угнетают эритропоэз, с другой — усиливают гемосидероз.

При гемосидерозе проводят курсы десферала; назначение десферала показано при повышении уровня сывороточного ферритина до 1500 мг/л и более.

Возможно назначение фолиевой кислоты по 1 мг ежедневно.

При ВДА I типа используют рекомбинантный α -интерферон 2а, под влиянием которого повышается концентра-

ция гемоглобина, уменьшается MCV, снижается уровень билирубина и лактатдегидрогеназы в сыворотке, улучшается морфология эритроцитов, неэффективный эритропоэз становится менее интенсивным.

При ВДА II типа назначают витамин Е для увеличения продолжительности жизни эритроцитов, снижения уровня билирубина и уменьшения ретикулоцитоза.

Апластические анемии

Апластические анемии (АА)— это сборная группа заболеваний, основным признаком которых является депрессия костномозгового кроветворения по данным аспирата и биоптата костного мозга и периферическая панцитопения (анемия разной степени выраженности, тромбоцитопения, лейкогранулоцитопения и ретикулоцитопения) при отсутствии диагностических признаков лейкоза, миелодиспластического синдрома, миелофиброза и метастазов опухоли. При АА имеется утрата всех ростков гемопоэза (эритроидного, миелоидного, мегакариоцитарного) и замещение кроветворного костного мозга жировой тканью.

В настоящее время общепринятым является термин «апластическая анемия», который включает в себя все формы или стадии гипо- и апластических анемий, выделяемых ранее различными авторами. Частота у детей составляет 6-10 случаев на 1 000 000 детского населения в год, что для России соответствует 300-500 вновь диагностированным случаям АА в год [Масчан А. А. и соавт., 1998].

Этиология

Этиология АА до сих пор до конца не выяснена. Выделяют экзогенные и эндогенные этиологические факторы развития АА. Экзогенным факторам отводится приоритетная роль в развитии заболевания, к их числу относятся физи-

ческие воздействия, химические вещества (прежде всего, лекарственные препараты), инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы). Из числа эндогенных факторов, угнетающих гемопоэз, наиболее значимы наследственные и генетические нарушения, изменение гормонального статуса при патологии щитовидной железы, яичников, тимуса, системные заболевания соединительной ткани, стрессы, травмы. Однако у подавляющего большинства больных (до 80 %) этиология заболевания остается неизвестной. Возможные этиологические факторы при АА представлены в табл. 29. Из таблицы видно, что АА являются полиэтиологичным заболеванием. Определенное значение в развитии АА, возможно, имеют также экологические изменения (выбросы токсичных веществ в атмосферу, недостаточные мощности очистительных сооружений и т. д.).

Таблица 29

Этиологические факторы при апластических анемиях

[Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С, 1995, с изменениями]

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
I. Физические. 1. Ионизирующая радиация 2. Токи высокой частоты 3. Вибрация II. Химические 1. Миелотоксические вещества: - Бензил, бензол и их производные - Пары ртути, азотной кислоты - Сернистый газ - Краски, лаки, нитроэмали - Пестициды, угольная и цинковая пыль 2. Медикаменты: - Антибиотики (левомецетин, пенициллин, тетрациклин, макролиды) - Производные пиразолона (анальгин, амидопирин, бутадион) - Сульфаниламиды - Органические препараты мышьяка (новарсенол)	I. Наследственные и генетические нарушения II. Нарушение функции желез внутренней секреции: - щитовидной железы - яичников - вилочковой железы III. Системные заболевания соединительной ткани:; - системная красная волчанка - ревматоидный артрит - синдром Шегрена IV. Беременность V. Стрессы VI. Травмы VII. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия VIII. Нарушения питания: - квashiоркор - маразм

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
Противотуберкулезные препараты (стрептомицин, ПАСК, фтивазид) Противомаларийные препараты (акрихин) Антигиперлипидные препараты Противосудорожные препараты Противоглистные препараты Соли золота Дифенин Антигистаминные препараты Антидиабетические препараты Противоопухолевые препараты III. Инфекционные 1. Вирусы Гепатита А, В, С Гриппа, парагриппа Краснухи, кори Эпидемического паротита Инфекционного мононуклеоза Иммунодефицита человека Цитомегаловирус (у новорожденных) Вирус герпеса Хронический парвовирус 2. Бактерии Микобактерия туберкулеза 3. Грибы	

Патогенез

Согласно современным представлениям, основанным на многочисленных культуральных, электронно-микроскопических, гистологических, биохимических, ферментативных методах исследования, в патогенезе АЛ имеют значение три основных механизма: непосредственное повреждение полипотентных стволовых клеток (ПСК), изменение микроокружения стволовой клетки и вследствие этого торможение или нарушение ее функции; иммунопатологическое состояние. Патогенез приобретенных АА представлен на схеме 5.



Схема 5. Патогенез приобретенных апластических анемий.

По современным представлениям, причиной панцитопении на клеточном и кинетическом уровне является значительное снижение количества ПСК и более зрелых коммитированных предшественников эритро-, миело- и тромбоцитопоэза. Определенную роль играет и качественный дефект резидуальных стволовых клеток, выражающийся в их неспособности продуцировать адекватное количество зрелых потомков. Дефект ПСК является первичным расстройством, который проявляется или усиливается при воздействии различных этиологических факторов. Первичность дефекта ПСК, как ведущего фактора патогенеза АА, основывается на выявлении у больных резкого снижения колониеобразующей способности клеток костного мозга, сохраняющегося даже в период клинико-гематологической ремиссии, и обнаружении морфологически дефектных клеток гемопоэза, свидетельствующих о функциональной неполноценности ПСК. Установлено, что при снижении уровня ПСК более чем на 10 % от нормы возникает дисбаланс процессов дифференциации и пролиферации с преобладанием дифференциации, чем, вероятнее всего, и объясняется снижение колониеобразующей способности костного мозга. Первичность дефекта ПСК при АА подтверждается следующими фактами:

- развитие АА возможно на фоне приема хлорамфеникола (левомицетина), необратимо ингибирующего включение аминокислот в белки митохондрий и синтез РНК в клетках-предшественниках костного мозга, что приводит к нарушению их пролиферации и дифференциации;
- лучевые воздействия вызывают гибель части ПСК и развившиеся в стволовой системе облученных изменения могут быть причиной АА;
- доказана эффективность аллогенной трансплантации костного мозга при АА;
- подтверждена связь АА с клональными заболеваниями — возможна трансформация АА в пароксизмальную ночную гемоглобинурию, миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз.

В настоящее время полагают, что редукция пула гематопоэтических предшественников опосредована механизмом запрограммированной клеточной смерти (апоптозом). Причиной развития аплазий кроветворения, вероятно, является повышенный апоптоз стволовых клеток. Повышенная склонность стволовых клеток к апоптозу может быть врожденной (такой механизм постулирован для врожденных аплазий) или индуцированной гиперэкспрессией проапоптотических генов активированными участниками иммунного ответа (идиопатические аплазии, аплазии после инфузий донорских лимфоцитов) или миелотоксическими воздействиями (у-излучение) [Young N. S. et al., 1997]. Установлено, что темпы сокращения пула предшественников и конкретные эффекторные механизмы апоптоза отличаются при различных вариантах АА.

Важным аспектом патогенеза АА является патология кроветворного микроокружения. Возможен первичный дефект клеток кроветворного микроокружения, о чем свидетельствует уменьшение колониеобразующей функции фибробластов костного мозга и изменение ультраструктурных и ультрацитохимических показателей костномозговых клеток стромального микроокружения. Так, у больных АА наряду с тотальным жировым перерождением отмечаются общие для всех стромальных клеток изменения, независимо от их локализации в паренхиме костного мозга. Кроме того, обнаружено увеличение содержания митохондрий, рибосом и полисом в цитоплазме клеток. Возможен дефект функции стромы костного мозга, что приводит к уменьшению способности стромальных клеток выделять гемопоэтические ростовые факторы. Существенная роль в изменении кроветворного микроокружения отводится вирусам. Известно, что имеется группа вирусов, способных воздействовать на клетки костного мозга — это вирус гепатита С, вирус Денге, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, парвовирус В19, вирус иммунодефицита человека. Вирусы могут воздействовать на гемопоэтические клетки как непосредственно, так и через изменение кроветворного микроокружения, о чем свидетельствует обнаружение множественных

патологических включения в ядрах практически всех клеток стромы по данным электронной микроскопии. Персистирующие вирусные частицы способны воздействовать на генетический аппарат клеток, тем самым извращая адекватность передачи генетической информации другим клеткам и нарушая межклеточное взаимодействие, что может передаваться по наследству.

Значимы иммунологические механизмы развития АА. Описаны различные иммунные феномены, мишенью которых может быть гемопоэтическая ткань: усиление активности Т-лимфоцитов (главным образом, с фенотипом CD 8) с увеличением выработки интерлейкина-2 и угнетением интерлейкина-1, депрессия активности естественных киллеров, нарушение созревания моноцитов в макрофаги, повышение продукции интерферона, возможно, наличие антител, ингибирующих активность колониеобразующих клеток. Сообщается об усилении экспрессии антигенов гистосовместимости DR 2 и о повышенном уровне фактора некроза опухоли, который является потенциальным ингибитором гемопоэза. Указанные иммунологические сдвиги приводят к ингибированию гемопоэза и способствуют развитию аплазии кроветворения.

Таким образом, в основе развития АА лежат мультифакторные патологические механизмы.

В результате повреждающего воздействия костный мозг больных АА претерпевает ряд существенных изменений. Неизбежным является уменьшение содержания в нем пролиферирующих кроветворных клеток, которое приводит к выраженному в разной мере уменьшению клеточности (ядерности) костного мозга, а также к замещению костного мозга жировой тканью (жировая инфильтрация), увеличению числа лимфоидных элементов и клеток стромы. В тяжелых случаях происходит практически полное исчезновение кроветворной ткани. Известно, что длительность жизни эритроцитов при АА укорочена, что, как правило, обусловлено снижением активности отдельных эритроидных ферментов, одновременно с этим в периоде обострения болезни отмечается повышение уровня фетального гемоглобина. Кроме

того, установлено, что происходит внутрикостномозговое разрушение эритроидных клеток.

Патология лейкопоеза проявляется уменьшением числа гранулоцитов и нарушением их функции, имеются структурные изменения лимфоидного пула в сочетании с нарушением кинетики лимфоцитов. Сниженные показатели гуморального иммунитета (концентрация иммуноглобулинов G и A) и неспецифических факторов защиты (8-лизины, лизоцим). Нарушение тромбоцитопоеза выражается в тромбоцитопении, резком уменьшении числа мегакариоцитов в костном мозге, различных морфологических изменениях. Продолжительность жизни тромбоцитов умеренно укорочена.

В патогенезе наследственных АА большое значение придается генетическим дефектам и влиянию неблагоприятных воздействий на ранних этапах эмбриогенеза. В настоящее время установлено, что возникновение наследственных АА связано с повышенной врожденной склонностью ПСК к апоптозу. Возможно наследование анемии Фанкони по аутосомно-рецессивному типу; около 10-20 % больных рождены от близкородственных браков. Цитогенетические исследования, проведенные у детей с анемией Фанкони, выявили отчетливые изменения в структуре хромосом в виде различных хромосомных aberrаций (хроматидные разрывы, бреши, перестройки, обмены, эндоредупликации), обусловленных изменениями в хромосомах 1 и 7 (полная или частичная делеция или трансформация). Ранее считалось, что в основе патогенеза анемии Фанкони лежит дефект репарации ДНК, поскольку многие агенты, называемые кластогенами, применяются для диагностики анемии Фанкони, указывая на вышеупомянутый механизм. Эти агенты (митомизин С, диэпоксидбутан, азотистый иприт) повреждают ДНК, вызывая сшивки между ее цепочками, внутри цепочек и их разрывы. В настоящее время альтернативной гипотезой может считаться предположение, что повышенная чувствительность клеток больных анемией Фанкони к митомизину С связана с повреждениями, вызываемыми радикалами кислорода, а не нарушениями в перекрестных свя-

зях нитей ДНК. Свободные радикалы кислорода включают супероксидный анион, пероксид водорода и гидроксильный радикал. Они являются мутагенами, а гидроксильный ион, в частности, может вызывать хромосомные нарушения и разрывы ДНК. Существуют различные детоксикационные механизмы для удаления свободных радикалов кислорода и защиты клеток от повреждения. К ним относятся ферментативные системы супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Добавление СОД или каталазы к лимфоцитам больных анемией Фанкони уменьшает повреждение хромосом. Клинические исследования с использованием рекомбинантной СОД показали, что при ее назначении в ряде случаев происходит уменьшение числа поломок. Полученные данные послужили основанием для пересмотра роли свободных радикалов кислорода в существовании повышенной чувствительности клеток больных анемией Фанкони к митомицину С и для изучения роли апоптоза в данной ситуации. Митомицин С существует в инактивированном состоянии и в виде оксида. Множество ферментов в клетке может катализировать потерю одного электрона в молекуле митомицина С, которая становится высокоактивной. При низкой концентрации кислорода, которая существует в клетках гипоксированных клеточных линий, митомицин С реагирует с ДНК и приводит к образованию перекрестных сшивок. Однако при высокой концентрации кислорода, которая типична для обычной клеточной культуры, митомицин С переокисляется кислородом с образованием свободных радикалов кислорода, и его способность образовывать сшивки с ДНК значительно редуцируется. Изучение апоптоза, проведенное с помощью специальных исследовательских систем, показало, что при низкой (5 %) концентрации кислорода различия в выраженности апоптоза в нормальных клетках и клетках больных анемией Фанкони отсутствуют. Однако при высокой концентрации кислорода (20 %), способствующей образованию свободных радикалов под влиянием митомицина С, апоптоз в клетках больных анемией Фанкони более выражен и качественно иной, чем в нормальных клетках.

При анемии Блекфена — Даймонда установлено, что заболевание не связано ни с утратой способности микроокружения к поддержанию эритропоэза, ни с реакцией иммунной системы против эритроидных предшественников (исследования, поддерживающие эту гипотезу, показали трансфузионно-зависимую аллоиммунизацию). Наиболее вероятная гипотеза возникновения анемии Блекфена—Даймонда — внутриклеточный дефект механизмов сигнальной трансдукции или факторов транскрипции на этапе раннего гемопоэза (самый ранний эритроидный предшественник или полипотентная стволовая клетка). Такие изменения могут привести к усилению чувствительности эритроидных клеток к апоптозу: при культивировании *in vitro* без эритропоэтина такие клетки входят в запрограммированную клеточную гибель быстрее, чем нормальные клетки от лиц контрольной группы [Perdahl E. B. et al., 1994].

Генетика анемии Блекфена — Даймонда: более чем 75 % случаев — спорадические, у 25 % больных обнаружена мутация гена, расположенного на хромосомах 19q13, кодирующего рибосомальный протеин S19. Следствием указанной мутации и является возникновение анемии Блекфена — Даймонда. Мутация гена обнаружена и при спорадических, и при семейных случаях анемии, когда в одной семье наблюдается несколько больных данной анемией. Семейные случаи включают явное доминантное наследование анемии у пробанда и у одного из родителей или возникновение аномалий у рожденных друг за другом сиблингов; не исключена возможность аутосомно-рецессивного и сцепленного с X-хромосомой типов наследования. Были обнаружены случайные аномалии у большинства больных анемией Блекфена—Даймонда, например, аномалии хромосом 1 и 16.

Классификация апластических анемий

В зависимости от того, имеет ли место изолированное угнетение эритроидного ростка или всех ростков, различают парциальные и тотальные формы апластических

анемий. Они сопровождаются соответственно изолированной анемией или панцитопенией. По классификации В. И. Калиничевой (1983) выделяются следующие варианты болезни.

I. Наследственные апластические анемии.

1. Наследственные апластические анемии с общим поражением гемопоэза.

1.1. Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза и врожденными аномалиями развития (анемия Фанкони).

1.2. Наследственная семейная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена—Дамешека).

1.3. Наследственная парциальная апластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена — Даймонда).

II. Приобретенные апластические анемии.

1. С общим поражением гемопоэза.

1.1. Острая апластическая анемия.

1.2. Подострая апластическая анемия.

1.3. Хроническая апластическая анемия.

2. С избирательным поражением эритропоэза (парциальная, чистая приобретенная красноклеточная апластическая анемия).

Современная классификация выделяет следующие формы аплазий кроветворения [Масчан А. А. и соавт., 1998]:

Приобретенные анемии.

1. Идиопатические (87%).

2. Вторичные (13%):

а) поствирусные

- постгепатитные (вирус ни А, ни В, ни С) — 6 %

- инфекция вирусом Эпштейна — Барр

- другие (Денге, парвовирус);

б) идиосинкратические (лекарственные):

- „ - левомецетин, тиклопидин, НПВС и др.;
- в) миелотоксические (акцидентальные): бусульфан, радиационное поражение;
- г) на фоне пароксизмальной ночной гемоглобинурии.
- д) после трансплантации печени по поводу фульминантного гепатита.

Врожденные анемии:

1. Анемия Фанкони.
2. Врожденный дискератоз.
3. Синдром Швахмана — Даймонда.
4. Амегакариоцитарная тромбоцитопения.
5. Ретикулярный дисгенез.
6. Неклассифицируемые семейные.

Клиническая картина

Врожденные апластические анемии

Конституциональная апластическая анемия (анемия Фанкони)

Протекает с угнетением всех ростков гемопоэза и врожденными аномалиями развития. Описано не менее 900 случаев анемии Фанкони. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречаются семейные формы заболевания — у братьев и сестер. Установлено, что группа больных с анемией Фанкони неоднородна в генетическом отношении — выделяют как минимум 5 различных групп (так называемые группы комплементации) — А, В, С, D, Е, для 3 из которых определена локализация генного дефекта и для 2 идентифицирован специфический протеин.

Заболевание чаще всего диагностируется в возрасте 4-12 лет, когда появляется гематологическая симптоматика, однако у некоторых больных может отмечаться уже при рождении.

Клинически характерны задержка внутриутробного развития, снижение массы тела (< 2500 г.) и рост 45-48 см при

рождении, в дальнейшем отставание в физическом развитии сохраняется. Костный возраст отстает на 2-5 лет от паспортного. Наиболее типичны для больных врожденные аномалии развития: микроцефалия, микрофтальмия, косоглазие, эпикант, гипертелоризм, аплазия или гипоплазия большого пальца кисти и I метакарпальной кости, отсутствие лучевой кости, лучелоктевой синостоз, косорукость, синдактилия, гипоплазия тазобедренных суставов, аномалии развития ребер, врожденные пороки сердца, врожденные аномалии мочевых путей и почек, снижение слуха. Около 10-33 % пациентов не имеют врожденных пороков развития. Отмечается бронзово-коричневая пигментация кожи (за счет отложения меланина в клетках базального слоя эпидермиса), диффузная, усиливающаяся в местах естественных складок, и пятна «кофе с молоком». Часто наблюдаются трофические нарушения кожи, ногтей, зубов. Часты «простудные» заболевания. У некоторых больных имеются изменения ЦНС в виде замкнутости, «психической инфантильности», реже дебильности. Родители жалуются на бледность ребенка с рождения, постоянно сниженный аппетит, позднее дети отмечают головную боль, слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Печень и селезенка не увеличены.

Появление гематологических изменений чаще всего регистрируется в возрасте 4-12 лет, у мальчиков появление гематологических изменений обычно регистрируется раньше, чем у девочек. Средний возраст дебюта панцитопении у мальчиков составляет 7,9 лет (от 0 до 32 лет), у девочек - 9 лет (0-48 лет) [Young N. S. et al., 1994]. Нередко первым появляется геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, в виде спонтанных экхимозов и петехиальной сыпи, периодических носовых кровотечений, затем присоединяются прогрессирующая анемия и лейкопения. Заболевание может начаться и с изолированной лейкопении или анемии либо одновременное начало с анемии и тромбоцитопении.

В периферической крови отмечается панцитопения. Анемия нормохромная, характерен анизоцитоз с тенденцией к

макроцитозу, умеренный пойкилоцитоз. Ретикулоциты исходно достигают 2-2,5 %, по мере прогрессирования заболевания ретикулоцитоз снижается. Лейкопения стойкая и достигает наибольшей выраженности в терминальном периоде (гранулоциты составляют до $0,1 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоцитопения по мере прогрессирования заболевания достигает значительной степени (до единичных тромбоцитов в мазке). СОЭ, как правило, увеличена.

При анемии Фанкони имеется стресс-эритропоэз, который характеризуется макроцитозом, высоким уровнем Hb F, высоким уровнем эритропоэтина в сыворотке и наличием i-антигена.

Стернальный пунктат на ранних стадиях заболевания нормо- или гипоклеточный. Количество бластов в пределах нормы. Содержание клеток эритроидного ростка увеличено с задержкой их созревания и морфологическими нарушениями в виде анизоцитоза, базофильной пунктации в нормобластах, иногда отмечается появление мегалобластов. Гранулоцитарный росток «сужен», возможна задержка созревания на стадии нейтрофильных миелоцитов и метамиелоцитов. Мегакариоцитарный росток значительно «сужен» уже на ранних стадиях заболевания. По мере прогрессирования заболевания отмечается выраженная гипоклеточность костного мозга с угнетением всех ростков и разрастанием жировой ткани. В костном мозге увеличено число ретикулярных, плазматических и тучных клеток. Гипоплазия костного мозга подтверждается результатами трепанобиопсии.

Из биохимических показателей для АА характерно повышение уровня фетального гемоглобина до 15 % (при норме 2 %) еще до развития цитопении, по мере прогрессирования аплазии фетальный гемоглобин достигает 45 %.

Установлено, что клетки больных с анемией Фанкони не способны репарировать поперечные сшивки ДНК, вызываемые так называемыми кластогенами — диэпоксидом, митомицином С и др. На этом феномене основана современная диагностика анемии Фанкони и у всех больных с подо-

зрением на анемию Фанкони должен проводиться тест с ди-эпоксипутаном.

Течение анемии Фанкони характеризуется наличием периодов обострения и ремиссии. Без лечения через 2 года после диагностики панцитопении умирают 80 % больных, а через 4 года - около 100 % [Young N. S. et al., 1994]. Причиной смерти, наряду с тяжелой анемией, являются наиболее серьезные проявления геморрагического синдрома — желудочно-кишечные кровотечения, внутричерепные кровоизлияния и присоединение различных инфекций.

У больных анемией Фанкони имеется высокий риск трансформации в миелодиспластический синдром, острый лейкоз (особенно миелобластный или монобластный), злокачественные опухоли ЖКТ.

Наследственная апластическая анемия с общим поражением гемопоэза без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена—Дамешека)

Является тотальной формой наследственной апластической анемии, наследуется аутосомно-рецессивно, протекает с панцитопенией, не сопровождается врожденными пороками развития. Заболевание встречается крайне редко, гематологические нарушения отмечаются в раннем детском возрасте. Прогноз неблагоприятный.

Врожденный дискератоз (синдром Цинссера—Коула—Энгмана)

Синдром характеризуется признаками эктодермальной дисплазии (патологическое ороговение отдельные клеток шиповатого слоя эпидермиса кожи и слизистых оболочек) в сочетании с гематологическими изменениями (примерно у 50 % больных развивается АА). В 75 % случаев синдром наследуется рецессивно сцепленно с X-хромосомой и, соответственно, встречается у мальчиков; у 25 % детей больных наследуется по аутосомно-доминантному типу (описано у девочек).

сано примерно одинаковое количество больных). Поражаются кожа и ее дериваты, слизистые оболочки. Наблюдаются множественный рассеянный гиперкератоз с преимущественной локализацией на лице, шее, спине, груди; атрофия кожи ладоней и ступней, ладонно-подошвенный гипергидроз; нарушение роста и дистрофия ногтей; гипотрихоз ресниц; закупорка слезных канальцев и слезотечение; лейкоплакия слизистых полости рта, в основном языка и десен; поражение эндокринных желез (нанизм, недоразвитие вторичных половых признаков). Гематологические изменения разнообразны: панцитопения, изолированная анемия, тромбоцитопения, нейтропения. Возраст дебюта АА при данном синдроме может быть весьма вариабелен, средний возраст дебюта АА составляет 15 лет [Масчан А. А. и соавт., 1997].

В отличие от больных с анемией Фанкони клетки больных с врожденным дискератозом не обладают повышенной чувствительностью к антигенам, вызывающим поперечные сшивки, поэтому эти иногда фенотипически похожие синдромы могут быть дифференцированы на основании теста с диэпоксибутаном.

Синдром Швахмана—Даймонда

Характеризуется экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, карликовостью, метафизарной хондродисплазией, нейтропенией, иногда анемией, тромбоцитопенией. Наследуется аутосомно-доминантно.

Заболевание клинически проявляется в раннем возрасте и характеризуется признаками поражения ЖКТ и гематологическими изменениями. Отмечаются диарея, стеаторея, замедление весовых прибавок, гипотрофия. Характерны изменения костной системы в виде хондродисплазии метафиза и формирование ортопедической патологии, задержка роста. У части больных возможна галактоземия, что приводит к гепатоспленомегалии, задержке психомоторного развития. Характерны рецидивирующие респираторные заболевания, отиты, абсцессы, остеомиелит. У некоторых

детей наблюдается задержка наступления пубертатного периода.

В анализах крови с раннего возраста отмечается абсолютная нейтропения, число нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$. Для зрелых нейтрофилов характерна гипосегментация ядер, отмечается снижение хемотаксиса нейтрофилов. Наряду с нейтропенией приблизительно у 50 % больных отмечается анемия с ретикулоцитопенией, у 60–70 % детей — тромбоцитопения, примерно у 25% больных развивается АА. В стерильном пунктате число миелокариоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным; отмечается задержка созревания нейтрофилов на стадии метамиелоцита. Прогноз наиболее неблагоприятный в раннем детском возрасте, когда около 25% детей погибают от инфекционных осложнений; летальный исход возможен и от кровоизлияний в жизненно важные органы.

Наследственная апластическая анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Блекфена—Даймонда)

Частота данного заболевания составляет 1:1 000 000 живых новорожденных; 5—7:1 000 000 во Франции [Ball S. et al., 1995], 10:1 000 000 в Скандинавии [Wranne L., 1992], встречается во всех этнических группах, мальчики и девочки заболевают одинаково часто. Подавляющее большинство (75 %) составляют спорадические случаи заболевания; в некоторых случаях возможно аутосомно-доминантное наследование, аутосомно-рецессивное или сцепленное с X-хромосомой.

Первые признаки болезни выявляются в первые месяцы или на протяжении первого года жизни — у 35 % больных анемией при рождении, у 65 % в первые 6 месяцев жизни и в 90 % случаев заболевание диагностируется до года. Диагноз анемии Блекфена—Даймонда у детей старше 2 лет маловероятен. Дети, как правило, рождаются доношенными с нормальной массой тела и ростом, психомоторное развитие нормальное. Бледность кожи и слизистых отмечает-

ся с первых дней жизни, но явные клинические признаки гипоксии *» вялость или возбуждение, беспокойство, сонливость, отказ от еды, диспепсические явления — появляются при снижении гемоглобина до 60-30 г/л. Врожденные пороки развития встречаются реже (в 25 % случаев), чем при анемии Фанкони. Некоторые больные имеют характерные фенотипические особенности: волосы цвета пакли, курносый нос, большая верхняя губа, гипертелоризм. По мере прогрессирования заболевания кожа приобретает восковидный, а к 5-6 годам, в связи с развитием гемосидероза, — сероватый оттенок, особенно в области шейных, подмышечных, паховых складок, половых органов. Геморрагический синдром отсутствует. Наблюдаются гепатомегалия, спленомегалия, в динамике заболевания селезенка сокращается, а печень прогрессивно увеличивается. Костный возраст отстает от паспортного на 4-5 лет, темпы окостенения изменены. Смена молочных зубов запаздывает, часто выявляется кариес.

В периферической крови нормохромная макроцитарная гипо- или арегенераторная анемия (ретикулоциты 0-0,1 %), как правило, тяжелой степени. Число лейкоцитов и тромбоцитов остается на нормальном уровне в течение первых лет жизни; иногда отмечается тенденция к тромбоцитозу. При длительном течении заболевания может развиваться умеренная тромбоцитопения. После первого десятилетия жизни может также появиться умеренная нейтропения, вероятно, из-за снижения клональной эффективности предшественников гранулоцитов.

Биохимически отмечается высокий уровень активности эритроцитарной аденозиндезаминазы; уровень фетального гемоглобина нормальный или умеренно повышен; повышено содержание i-антигена в эритроцитах; увеличено содержание эритропоэтина в сыворотке.

В стерильном пунктате костный мозг нормоклеточный, по мере прогрессирования заболевания отмечается гипоклеточность. Эритроидный росток резко сужен; диагностическим критерием является отсутствие или малое количество эритробластов (менее 5 % ядросодержащих клеток) в

костном мозге. Миелоидный и мегакариоцитарный ростки не изменены. Число ретикулярных клеток и лимфоцитов увеличено, плазматических клеток не изменено.

Анемия Блекфена—Даймонда протекает хронически, у 80 % больных получают ремиссию при использовании кортикостероидов; у 20 % больных описана спонтанная ремиссия. «Постоянная гипоксия, нарушение утилизации железа, необходимость по жизненным показаниям трансфузии эритроцитарной массы неуклонно ведут к гемосидерозу, который в дальнейшем является "убийцей" больного ребенка» [М. Л. Уиллоуби, 1981]. Возможна трансформация в миелодиспластический синдром, острый лейкоз (лимфобластный, миелобластный, промиелоцитарный, мегакариоцитарный), солидные опухоли (гепатобластому, рстеосаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому), лимфогранулематоз.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при анемии Блекфена—Даймонда проводится с другими видами анемий, при которых в периферической крови уменьшается количество ретикулоцитов.

Анемия в период выздоровления после гемолитической болезни новорожденных

Иногда может сочетаться со снижением интенсивности эритропоэза. Апластические кризы, характеризующиеся ретикулоцитопенией и уменьшением числа предшественников эритроцитов, могут осложнять разные типы гемолитической болезни. Подобные эпизоды являются транзиторными, кроме того, обычно выявляются признаки предшествующей гемолитической болезни. Развитие апластических кризов связывают с В19-парвовирусной инфекцией. Тактика ведения больных, как правило, выжидательная: при значительном снижении уровня НЬ проводятся гемотрансфузии.

Транзиторная эритробластопения детского возраста

Одна из наиболее частых форм аплазии эритроидного ростка. Этиология заболевания не известна. У здоровых ранее детей в возрасте 5 мес — 6 лет, чаще всего в возрасте 2 лет, медленно развивается тяжелая арегенераторная анемия, обусловленная резким снижением эритроцитов в костном мозге.

Развитию анемии за 1–2 мес может предшествовать вирусная инфекция, хотя связь заболевания с определенным возбудителем не доказана, нередко им является парвовирус В19. Анамнез и физикальное исследование неинформативны, обращает на себя внимание лишь выраженная бледность кожных покровов и слизистых. В периферической крови уровень НЬ снижен до 30–80 г/л, ретикулоциты отсутствуют, количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно нормальное, однако у 10 % больных имеется нейтропения ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и у 5 % — тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$). Лабораторно выявляют нормальные уровни активности эритроцитарной аденозиндезаминазы и фетального гемоглобина; по ферментативным характеристикам эритроциты относят к стареющей популяции. Уровень железа в сыворотке повышен. В пользу транзиторной эритробластопении также свидетельствуют нормальные результаты клинического анализа крови до болезни. В стерильном пунктате отмечается резкое сужение эритроидного ростка, отсутствуют предшественники, за исключением нормоцитов, эритроцитов. Культуральными исследованиями костного мозга выявлено несколько патогенетических механизмов: присутствие в сыворотке ингибиторов стволовых клеток или аномалии последних, выражающиеся либо в их численности, либо в способности к реакции на эритропоэтин. Возможен аутоиммунный генез заболевания с поражением первичных эритроидных предшественников, а не зрелых эритроцитов. Через несколько месяцев после старта заболевания наступает спонтанная ремиссия. До наступления выздоровления

Таблица 30

Дифференциальный диагноз транзиторной эритробластопении и анемии Блекфена—Даймонда
[Lanskowsky P., 2000J

Признаки	Транзиторная эритробластопения	Анемия Блекфена—Даймонда
Частота встречаемости	Довольно часто	Редко
Возраст диагностики	6 мес - 4 года, реже в более старшем возрасте	90 % случаев до года
Этиология	Приобретенная (вирусная, идиопатическая)	Генетические нарушения
Наследственность	Отсутствует	в 10-20% случаев
Предшествующие заболевания	За 1-2 мес — вирусные инфекции	Отсутствуют
Течение	Спонтанное выздоровление через несколько недель	Длительное
Гемотрансфузии	Не требуются	Необходимы
MCV	< 85 фл (нормоциты)	>90 % fl (макроциты)
HbF	Нормальный	Повышен
i-антиген эритроцитов	Обычно нормальный	Повышен
Ферменты эритроцитов:		
Трансаминаза	Низкая	Нормальная или повышенная
Альдолаза	«	То же
Фосфофруктокиназа	«	Нормальная
Глутатионпероксидаза	«	Нормальная или повышенная
Активность аденозиндезаминазы	Не увеличена	Увеличена
Лечение	Гемотрансфузии при необходимости	Гемотрансфузии, преднизолон 2 мг/кг/сут; ТКМ

могут потребоваться гемотрансфузии, кортикостероиды не используются.

Дифференциальный диагноз транзиторной эритробластопении и анемии Блекфена — Даймонда представлен в табл. 30.

Вторичные (приобретенные) аплазии эритроидного ростка

Также проявляются анемией, сопровождающейся ретикулоцитопенией и уменьшением количества предшественников эритроцитов в костном мозге. Вторичная аплазия эритроидного ростка может быть вызвана вирусными инфекциями (паротит, вирус Эпштейна — Барр, парвовирус В19), атипичными пневмониями и бактериальным сепсисом; лекарственными средствами (хлорамфеникол, пенициллин, фенobarбитал, дифенилгидантоин); антиэритроцитарными антителами; иммунодефицитом; тимомой; злокачественными опухолями.

Эпизоды острой недостаточности эритропоэза могут сопровождать целый ряд вирусных инфекций. При этом значительно снижается количество циркулирующих ретикулоцитов (менее 0,1 %) и повышается уровень железа в сыворотке. В костном мозге уменьшено число предшественников эритроцитов. Эти эпизоды, как правило, купируются и не оставляют каких-либо последствий. Наиболее часто вторичная аплазия эритроидного ростка вызывается парвовирусом В19.

У всех больных грудного возраста при диагностике эритробластопении необходимы следующие исследования [Виллинг Т. Н. и др., 1998]:

1. Содержание сывороточных антител IgM и IgG (мать и ребенок).
2. Вирусной ДНК в сыворотке крови.
3. Вирусной ДНК в костном мозге.

Эти исследования могут помочь в дифференциации эритробластопении при инфицировании парвовирусом В19 и эритробластопении другого генеза.

В терапии вторичных эритробластопении важно устранение причины, вызвавшей заболевание — отмена препарата, лечение основного заболевания или тимэктомия. При обнаружении антиэритроидных антител показаны кортикостероиды, при их неэффективности — иммунодепрессанты (циклофосфан или азатиоприн). При иммунодефиците парвовирусная инфекция может быть хронической, тогда применяют иммуноглобулин внутривенно.

Приобретенные апластические анемии

Клиника приобретенных АА отличается в зависимости от тотального или избирательного поражения гемопоэза. У больных приобретенными АА в отличие от наследственных форм отсутствуют врожденные аномалии развития, физическое и психическое развитие детей не изменено, костный возраст соответствует паспортному.

Для тотальных форм АА характерно сочетание геморрагического, анемического и инфекционно-септического синдромов. Геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией, выражен резко: множественные экхимозы и петехии на коже и слизистых оболочках, конъюнктивах, рецидивирующие носовые, десневые, маточные, желудочно-кишечные и почечные кровотечения, кровоизлияния в местах инъекций. Непосредственной причиной смерти у таких больных являются чаще всего кровоизлияния в жизненно важные органы. Поражение эритроидного ростка приводит к развитию анемического синдрома, при котором у больного отмечается общая слабость, снижение аппетита, головокружение, повышенная утомляемость, бледность кожи и слизистых оболочек, ногтевых фаланг, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: расширение границ сердца, приглушенность тонов, тахикардия, систолический шум различной интенсивности, возможна экстрасистолия, одышка. Наличие лейкогранулоцитопении обуславливает возникновение инфекционно-септического синдрома: легкое присоединение инфекций любой локализации, язвенно-некротическое поражение кожи, слизистых оболочек. Харак-

терно тяжелое течение инфекций, вызванных не только патогенной флорой, но и условно-патогенными и грибковыми возбудителями. Лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. При избирательном поражении эритроидного ростка имеются проявления лишь анемического синдрома.

Все симптомы болезни могут проявляться и нарастать более или менее остро.

Гематологические изменения при АА складываются из нейтропении (абсолютное число нейтрофилов менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$), анемии ($\text{НБ} < 110 \text{ г/л}$), тромбоцитопении (число тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$) и ретикулоцитопении, не соответствующей тяжести анемии. В миелограмме отмечается резкое снижение клеточности, редукция миелоидного и эритроидного ростков, переменный лимфоцитоз и отсутствие мегакариоцитов. У больных с медленным развитием аплазии длительно могут сохраняться участки активного кроветворения — «горячие карманы». В трепанобиоптате обнаруживается резкое снижение плацдарма кроветворения — доминирует жировой костный мозг, гемопоэтические элементы представлены резидуальными очагами эритро- и миелопоэза, мегакариоциты практически не обнаруживаются.

По тяжести приобретенные АА делятся в зависимости от глубины цитопении, ретикулоцитоза и остаточной клеточности костного мозга по данным трепанобиопсии. Используются критерии тяжести АА, разработанные международной группой изучения АА — «критерии Камитты» [Camitta В. М. et al., 1976]:

- 1) число гранулоцитов менее 500 в 1 мкл;
- 2) число тромбоцитов менее 20 000 в 1 мкл;
- 3) число ретикулоцитов менее 40 000 в 1 мкл (или менее 1 % после коррекции на нормальный гематокрит).

АА считается тяжелой, если присутствуют любые два указанных выше показателя крови в сочетании со сниженной клеточностью. Если гематологический синдром соответствует критериям тяжелой АА, но число гранулоцитов менее 200

в 1 мкл — сверхтяжелая АА. Все остальные случаи характеризуются как нетяжелая АА.

Дифференциальный диагноз при приобретенных АА проводится преимущественно с острым лейкозом, мегалобластными анемиями, синдромом гиперспленизма, метастазами опухолей в костный мозг.

План обследования больных апластическими анемиями

1. Клинический анализ крови, с определением количества ретикулоцитов и ДК.
2. Гематокрит.
3. Группа крови и резус-фактор.
4. Миелограммы из 3 анатомически различных точек и трепанобиопсия, определение колониеобразующих свойств и цитогенетический анализ при наследственных вариантах болезни.
5. Иммунологическое обследование: определение антител к эритроцитам, тромбоцитам, лейкоцитам, определение иммуноглобулинов, типирование по HLA-системе, РБТЛ.
6. Биохимический анализ крови с определением АЛТ, АСТ, билирубина, общего белка, протеинограммы, мочевины, креатинина, сахара, гаптоглобина, фетального гемоглобина.
7. Общеклиническое обследование: анализ мочи, копрограмма, посев кала, мазки из зева и носа, осмотр ЛОР-врача, стоматолога, ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки (для исключения тимомы, гемосидероза), костей черепа, запястья.
8. Трансфузиологический анамнез: количество и периодичность гемотрансфузий, в том числе от родственников; посттрансфузионные реакции.

9. По показаниям: УЗИ внутренних органов, внутривенная урография, коагулограмма, «железо-комплекс» крови, функциональные пробы почек и др.
10. У больных анемией Фанкони:
- а) для подтверждения диагноза — тест с диэпоксibuтаном или митотилизином
 - б) у больных с установленным диагнозом
 - 1) оценка эндокринного статуса
 - оценка полового развития
 - проба на толерантность к глюкозе
 - уровень соматотропина
 - уровень гормонов щитовидной железы
 - 2) рентгенологическое обследование
 - исключение пороков развития костной системы
 - исключение аномалий уrogenитального тракта
 - 3) функциональные печеночные пробы
 - 4) функциональные почечные пробы
 - 5) УЗИ сердца
 - 6) аудиограмма
 - 7) обследование членов семьи больного
 - исключение анемии-Фанкони у других родственников
 - обследование родственников для выявления потенциального донора костного мозга
 - цитогенетическое обследование родственников и больного
 - исследование комплементарное™ генов больного
 - 8) периодически исследование костного мозга для исключения трансформации в миелодиспластический синдром или острый лейкоз.

Лечение больных апластическими анемиями

Лечение врожденных форм апластических анемий

Анемия Фанкони

1. Трансплантация костного мозга (ТКМ).

Является методом выбора в лечении анемии Фанкони. Проводится ТКМ от HLA-идентичного сиблинга с использованием смягченного кондиционирования - торакоабдоминального облучения в дозе 6 Гр и циклофосамида в дозе 20 мг/кг. Такой подход позволяет излечить около 70-75 % больных с анемией Фанкони [Gluckman E. et al., 1994].

2. При отсутствии донора для ТКМ назначают консервативное лечение — *андрогены* (стероидные анаболики).

Основные препараты, используемые у больных анемией Фанкони, представлены в табл. 31.

Таблица 31

Стероидные анаболики, применяемые у больных анемией Фанкони

Название препарата	Доза мг/кг/сут	Путь введения	Частота введения
Метандоостенолон (неробол, дианабол)	0,2-0,4	Энтерально	Ежедневно
Ретаболил (дека- дураболин; нандролон)	1-1,5	Внутримышечно	1 раз в 7-14 дней
Феноболин (дураболин; неробилил)	0,25-0,4	Внутримышечно	1 раз в 7-10 дней
Оксиметолон (дигидротестостерон)	0,5-2	Энтерально	Ежедневно
Тестостерона энантат	4	Внутримышечно	1 раз в 7 дней
Тестостерона пропионат (оретон)	1-2	Сублингвально	Ежедневно

Лечение андрогенами проводят в течение 3-6 мес, в течение первых 1,5-2 месяцев дают полную дозу препаратов, а затем переходят на поддерживающую, которая составляет $1/3$ от полной терапевтической дозы. Улучшение гематологических показателей наступает через 6-8 нед с момента начала терапии — увеличивается количество ретикулоцитов и гемоглобина, а затем лейкоцитов. Число тромбоцитов не повышается длительно.

Терапию обычно начинают с оксиметолонa в дозе 0,5-2 мг/кг/сут энтерально ежедневно. Ответ на терапию отмечается через 4-8 нед от начала лечения. Примерно у 50 % больных отмечается значительное улучшение гематологических показателей. Ответ на терапию андрогенами имеет прогностическое значение: средняя выживаемость больных, ответивших на андрогены, составляет около 9 лет, не ответивших — 2,5 г [Doney K., 1992].

3. Заместительная гемотрансфузионная терапия.

Показания к заместительной терапии определяются гематологическими показателями:

- уровень НЬ < 80 г/л;
- абсолютное число нейтрофилов < $1,0 \times 10^9$ /л;
- число тромбоцитов < 20×10^9 /л.

Трансфузии эритроцитной массы и тромбовзвеси начинают проводить только тогда, когда показатели достигнут указанного уровня. Для диагностики возможного гемосидероза 1 раз в 6 мес необходимо определять уровень ферритина, чтобы вовремя назначить десфералотерапию.

4. Гемопозитические ростовые факторы.

Могут быть назначены в качестве пробной терапии при неэффективности обычного лечения и отсутствии совместимого донора. Обсуждается использование таких ростовых факторов, как Г-КСФ, ГМ-КСФ. Установлено, что использование эритропоэтина и Г-КСФ у больных анемией Фанкони повышает абсолютное количество нейтрофилов, тромбоцитов, эритроцитов и CD 34+-клеток.

5. В последние годы сообщают о попытках генной терапии больных анемией Фанкони.

Лечение апластической анемии при врожденном дискератозе

Используют ТКМ (кондиционирующий режим используется такой же, как и для приобретенных АА), но поздняя смертность после ТКМ в этой группе составляет около 90 %. У некоторых больных эффективна терапия андрогенами.

Лечение апластической анемии при синдроме Швахмана

Лечении АА при синдроме Швахмана не разработано. Для лечения синдрома мальабсорбции назначают заместительную терапию ферментами. При возникновении инфекционных осложнений обязательна антибактериальная терапия. У некоторых больных назначение малых доз преднизолона способствует увеличению числа нейтрофилов.

Анемия Блекфена—Даймонда (АБД)

1. *Кортикостероидная терапия* — является основным методом лечения АБД, именно с кортикостероидов начинают терапию на старте заболевания. Назначают преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут в 3 приема в течение 4 нед; затем суточную дозу у больных с положительным ответом (повышение НЬ до 100 г/л) необходимо постепенно снижать до достижения минимальной поддерживающей суточной дозы (ежедневно или через день для сохранения устойчивого ответа). Показатели, характеризующие ответ на лечение детей, больных АБД, представлены в табл. 32.

Ответ на терапию преднизолоном чаще всего появляется в течение 2 нед, но может быть отсроченным. Иногда требуется повышение стартовой дозы. Лечение должно быть прекращено как у неответивших больных, так и у больных с высоким порогом ответа, когда длительно требуется доза более 0,5 мг/кг/сут для поддержания устойчивого отве-

та. У ответивших детей с АБД длительность применения преднизолона лимитируется развитием тяжелых осложнений стероидной терапии. У всех больных необходимо контролировать физическое развитие (рост) и при появлении его задержки следует временно прекратить стероидную терапию и проводить регулярные гемотрансфузии. Это может восстановить рост ребенка. Нужно помнить, что наиболее уязвимыми в этом плане периодами являются первый год жизни и пубертат. Доля больных с хорошим первичным ответом по литературным данным составляет около 70 %, однако часть больных в течение болезни становятся рефрактерными или прекращают лечение из-за высокого порога ответа и/или тяжелых побочных эффектов.

Таблица 32

Показатели, характеризующие ответ на лечение детей, больных анемией Блекфена—Даймонда [ВиллингТ., 1998]

Ответ на терапию	Повышение числа ретикулоцитов	Независимость от трансфузий	Пониженная потребность в гемотрансфузиях	Регулярная потребность в гемотрансфузиях (1 раз в 3-6 нед)
Полный	+	+	-	-
Частичный	+	-	+	-
Плохой частичный	+	-	-	+
Нет ответа	-	-	-	+

2. Гемотрансфузионная терапия — заместительная терапия, это обычная альтернатива у стероидорезистентных больных или больных с высоким порогом ответа на терапию преднизолоном.

Трансфузии эритроцитов проводятся каждые 4—5 нед, у грудных детей каждые 2—3 нед, для поддержания уровня

гемоглобина, обеспечивающего оптимальный рост ребенка. Наиболее серьезными осложнениями гемотрансфузионной терапии являются развитие гемосидероза и присоединение вирусных заболеваний.

3. *Трансплантация костного мозга.* Является важной терапевтической альтернативой для стероидорезистентных больных АБД, нуждающихся в гемотрансфузиях при наличии HLA-совместимого донора. Имеются сообщения об успешной трансплантации клеток пуповинной крови от HLA-совместимого сиблинга, что, вероятно, свидетельствует о целесообразности замораживания пуповинной крови от сиблингов больных АБД.

4. *Терапия высокими дозами метилпреднизолона (ВДМП)* — является другой альтернативой для больных АБД.

Рекомендуют назначать метилпреднизолон в дозе 100 мг/кг/сут внутривенно [Ozsoylu S., 1992] или по схеме [Никитин Д. О., 1992]:

- | | |
|-------------|-----------------|
| 1-3-й дни | — 30 мг/кг/сут; |
| 4-7-й дни | — 20 мг/кг/сут; |
| 8-14-й дни | — 10 мг/кг/сут; |
| 15-21-й дни | — 5 мг/кг/сут; |
| 22-28-й дни | — 2 мг/кг/сут. |

Вводится внутривенно, медленно, в 20 мл 0,9 % раствора NaCl.

С 29-го дня в дозе 1 мг/кг/сут в 3 приема энтерально в течение 3-6 мес до повышения гемоглобина более 100 г/л.

Обязателен мониторинг терапии:

1. Стернальный пунктат — до курса и на 30-й день.
2. Клинический анализ крови с ретикулоцитами 1 раз в 5 дней.
3. Фетальный гемоглобин — до курса и на 30-й день.
4. Биохимия — (АЛТ, АСТ, ФМФА, сахар, электролиты) 1 раз в 7 дней.
5. Анализ мочи 2 раза в неделю (контроль глюкозурии).
6. ЭКГ — до курса, затем 1 раз в 14 дней.

7. Артериальное давление — ежедневно в течение 45 дней.
5. При стероидорезистентности возможно назначение андрогенов, 6-меркаптопурина, циклофосфана, циклоспорина А, АТГ/АЛГ.

Лечение приобретенных апластических анемий

/ . Трансплантация костного мозга (ТКМ)

ТКМ от полностью гистосовместимого донора считается терапией выбора при первично диагностированной тяжелой АА и должна быть проведена немедленно, поскольку данный вид лечения именно у детей наиболее результативен.

Частота долгосрочной выживаемости у детей, перенесших ТКМ на ранних стадиях болезни от полностью HLA-совместимого донора, по литературным данным составляет 65-90 % [Locascilli A. et al., 1996]. Наибольшее распространение получила аллогенная ТКМ, при которой используется костный мозг от сиблингов, то есть от родных братьев или сестер, имеющих наибольшую антигенную близость к реципиенту. При невозможности получения костного мозга от сиблингов стараются использовать костный мозг от других родственников или HLA-совместимых неродственных доноров. К сожалению, только для 20-30 % больных можно найти подходящего донора. Возможна трансплантация не полностью совместимых стволовых клеток донорской пуповинной крови.

Проведение ТКМ требует тщательной подготовки для проведения эффективной иммуносупрессии. Подготовка («кондиционирование») перед проведением ТКМ включает назначение высоких доз циклофосфида (200 мг/кг) с антитимоцитарным глобулином (АТГ) или без него, фракционное тотальное облучение тела. Возможным осложнением аллогенной ТКМ является наступление реакции

«трансплантат против хозяина», частота которой составляет 25 % при использовании костного мозга родственников и 50 % при ТКМ от неродственных доноров [Gluckman E., 1992].

///. Альтернативные методы лечения

Включают назначение иммуносупрессивной терапии (антилимфоцитарного/анти тимоцитарного глобулина, циклоспорина А, высоких доз метилпреднизолона) и гемопоэтических ростовых факторов.

1. Иммуносупрессивная терапия

1. Антилимфоцитарный (анти тимоцитарный) глобулин (АЛГ).

Используется в лечении больных АА при отсутствии HLA-совместимого донора. Применяют АЛГ, выделенный из лимфоцитов грудного протока, и АТГ, выделенный из клеток тимуса человека. В нашей стране наиболее распространен препарат «Антилимфолин», получаемый при иммунизации кроликов или коз лимфоцитами человека.

АЛГ вводится внутривенно через центральный катетер инфузией за 12 ч, используется в дозе 15 мг/кг/сут в течение 10 дней или 40 мг/кг/сут в течение 4 дней. Последний режим легче в использовании и вызывает менее тяжелую сывороточную болезнь. Для снижения аллергических реакций вместе с АЛГ назначают средние дозы кортикостероидов.

У ответивших на лечение количество гранулоцитов увеличивается в течение 1-2 мес, а трансфузионная зависимость пропадает через 2—3 мес. Недостаточная эффективность одного курса АЛГ-терапии является показанием для проведения повторных курсов, но препарат назначается в большей дозе.

2. Циклоспорин А (сандиммун).

Циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот; синтезируется двумя штаммами грибов. Механизм действия и основные побочные эффекты представлены в табл. 33.

Механизм действия и основные побочные эффекты препаратов, используемых у больных апластической анемией

Группа препаратов	Механизм действия	Основные побочные эффекты
Антилимфоцитарный глобулин	Лимфоцитотоксическое действие на активированные Т-супрессоры. Иммуностимулирующее действие на гранулоцитопоз (увеличение продукции ГМ-КСФ и ИЛ-3) Влияние на стволовые клетки	Химические флебиты при введении в периферическую вену. Аллергические реакции: анафилаксия (в первые 1-3 дня), сывороточная болезнь (на 7-10-й день после первой дозы) ЦНС: лихорадка, судороги ССС: гипертензия, сердечная недостаточность, отек легких Инфекционные (бактериальные) осложнения Гематологические осложнения: гемолиз, ДВС-синдром, усугубление нейтропении, тромбоцитопения
Циклоспорин А (сандиммун)	Подавляет развитие реакций клеточного типа и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. На клеточном уровне блокирует лимфоциты G ₀ и G ₁ клеточного цикла, подавляет секрецию и продукцию лимфокинов (интерлейкинов 1, 2, 3 и у-интерферона) активированными Т-лимфоцитами	Нарушение функции почек (увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке). ЖКТ: гепатотоксичность, потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, панкреатит. ССС: гипертензия. ЦНС: головная боль, парестезии, судороги. Эндокринная система: обратимые дисменорея и аменорея, гирсутизм. Аллергические реакции: анафилактические и анафилактоидные реакции, сыпи, зуд. Гипертрофия десен. Инфекционные осложнения

Окончание табл. 33

Группа препаратов	Механизм действия	Основные побочные эффекты
Кортикостероидные препараты (преднизолон, метилпреднизолон)	Иммуносупрессивное действие (снижение содержания Т- и В- лимфоцитов, уменьшение титра сывороточных иммуноглобулинов и титра специфических антител). Уменьшение количества стволовых клеток, коммитированных в отношении эритропоэза и гранулоцитопоза. Торможение миграции стволовых клеток из костного мозга в кровотоки. Гемостатический эффект	Эндокринная система: синдром Иценко — Кушинга Обмен веществ: нарушение углеводного обмена, увеличение веса тела, остеопороз. ЖКТ: язвы желудка и кишечника ЦНС: психические расстройства, повышение внутриглазного давления ССС: гипертензия Синдром иммунной недостаточности
Анаболические стероиды (андрогены)	Усиление выработки эритропоэтина почками. Действие на стволовые клетки, находящиеся в фазе G ₀ - G ₁ и стимуляция выхода их в митотическую, чувствительную к эритропоэтину фазу. Стимуляция гранулоцитопоза за счет усиления макрофагами костного мозга продукции колониестимулирующего фактора •	Эндокринная система: вирилизация ^преждевременное закрытие зон роста костей, прибавка в весе. ЖКТ: гепатотоксичность с возможным развитием опухолей печени, холестаза

Препарат выпускается в двух формах: ампулированный для внутривенного введения и для приема внутрь.

Препараты для приема per os:

- Neoral oral solution — раствор, 100 мг/мл
- Neoral capsule или Sandimmun capsule по 10, 25, 50 и 100 мг в капсуле

Раствор можно смешивать с молоком или апельсиновым соком комнатной температуры.

Циклоспорин назначают в дозе 5 мг/кг/сут ежедневно в течение всего курса лечения или в дозе 8 мг/кг/сут в 1—14-й дни лечения, далее дозу повышают до 15 мг/кг/сут (в 2 приема) у детей и 12 мг/кг/сут (в 2 приема) у взрослых. Уровень терапевтической дозы в крови 200–400 нг/мл. Обязателен мониторинг терапии: артериальное давление ежедневно, биохимия (АЛТ, АСТ, ФМФА, билирубин, сахар, мочевины, креатинин, холестерин, электролиты) 1 раз в 7 дней. Уровень циклоспорина в сыворотке крови определяют радиоиммунным методом 1 раз в неделю в первые две недели лечения, затем 1 раз в 2 нед.

Важно контролировать креатинин плазмы: повышение уровня креатинина более чем на 30 % от нормы требует уменьшения дозы циклоспорина на 2 мг/кг/сут каждую неделю до тех пор, пока уровень креатинина не нормализуется. Если уровень циклоспорина > 500 нг/мл — терапию прекращают. После снижения уровня до 200 нг/мл или ниже терапию возобновляют в дозе на 20 % меньше первоначальной.

В табл. 34 представлено взаимодействие циклоспорина с другими лекарственными препаратами.

Максимальный эффект циклоспорина отмечается через 3–6 мес после начала лечения.

3. *Кортикостероидная терапия — высокие дозы метилпреднизолона (ВДМП).* Механизм действия и основные побочные эффекты представлены в табл. 35.

Метилпреднизолон вводят внутривенно в дозе 20 мг/кг/сут в течение 3 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение 1 мес.

Взаимодействие циклоспорина лекарственными препаратами

Фармакокинетика

Снижают уровень циклоспорина в сыворотке	Повышают уровень циклоспорина в сыворотке
Карбомазепин	Эритромицин
Фенобарбитал	Флюконазол
Рифампин	Кетоконазол
Триметонрим (внутривенно)	Нифедипин
Метоклопрамид (реглан)	Имипенем-целастин
Фенитоин	Метилпреднизолон
	Преднизолон

Фармакологическое взаимодействие

- Аминогликозиды, амфотерицин В, НПВС, триметоприм - усиливают нефротоксичность
- Метилпреднизолон - судороги
- Азатиоприн, кортикостероиды, циклофосфан - усиливают иммуносупрессию, повышают риск возникновения инфекции и риск малигнизации.

Возможно назначение метилпреднизолонa энтерально или внутривенно по следующей схеме:

1-9-й дни: 1 мкг/кг/сут

10-11-й дни: 0,66 мг/кг/сут

12-13-й дни: 0,5 мг/кг/сут

14-16-й дни: 0,33 мг/кг/сут

17-18-й дни: 0,16 мг/кг/сут

19-й день: 0,04 мг/кг/сут

20-й день: 0,33 мг/кг/сут

21-й день: не вводится

22-й день: 0,16 мг/кг/сут

23-й день: не вводится

24-й день: 0,08 мг/кг/сут

25-й день: отменить (курс закончен)

В дополнение к метилпреднизолону, особенно в дни введения АТГ, назначают трансфузии тромбоконцентрата, чтобы число тромбоцитов было более $20 \times 10^9/\text{л}$.

4. Высокие дозы циклофосфана.

Назначают больным тяжелой АА, не имеющим гистосовместимого донора. Наиболее распространена следующая схема:

- 1-3-й дни — 45 мг/кг/сут внутривенно;
- 4-9-й дни— 5 мг/кг/сут внутривенно;
- 10-20-й дни— 3,75 мг/кг/сут внутривенно;
- 21—27-й дни— 2,5 мг/кг/сут внутривенно;
- 28-31-й дни— 1,5 мг/кг/сут внутривенно;
- 32-й день— 5 мг/кг/сут внутрь;
- 33—56-й дни - 10 мг/кг/сут внутрь;
- 57-100-й дни— 7,5 мг/кг/сут внутрь.

2. Гемопоэтические ростовые факторы

Рекомбинантные человеческие гемопоэтические ростовые факторы используются только в комплексном лечении больных АА, поскольку они вызывают лишь транзиторное увеличение числа лейкоцитов и не влияют на естественное течение болезни, но уменьшают риск возникновения инфекционных осложнений.

1. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ).

При использовании ГМ-КСФ возрастает уровень нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов и увеличивается клеточность костного мозга. Значимый эффект от лечения появляется через 2 нед, обычно лечение более длительное. Эффект лучше у пациентов с изначально высоким уровнем нейтрофилов. Назначается в дозе 5 мкг/кг/сут с первого дня иммуносупрессивной терапии.

2. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ).

При его использовании увеличивается количество нейтрофилов, эффект от лечения заметен через 2 нед. Дети с

изначально низким уровнем нейтрофилов отвечают на лечение хуже. Доза составляет 5 мкг/кг/сут.

3. Интерлейкин 3 (ИЛ-3).

С 1990 г. появились сообщения об эффективности ИЛ-3 у пациентов с АА. Учитывая, что ИЛ-3 воздействует на полипотентные клетки, при назначении препарата ожидали би- или трилинейный эффект его применения. Однако гематологический эффект ограничился миелоидным компонентом и ИЛ-3 оказался менее эффективным средством в коррекции нейтропении, чем ГМ-КСФ и Г-КСФ. Препарат обладает выраженной токсичностью, наиболее частыми побочными эффектами являются лихорадка, кровотечение и головная боль. В настоящее время сделан вывод о невысокой терапевтической ценности ИЛ-3 [Falk S. et al., 1991; Bargetzi M. et al., 1995].

4. Другие гемопоэтические ростовые факторы.

В литературе имеются сообщения об использовании интерлейкина 1 (ИЛ-1), однако продемонстрирована высокая токсичность препарата и недостаточный гематологический эффект. Эритропоэтин обычно назначают в комбинации с Г-КСФ, ответ на лечение отмечается через 10 дней и позже [Kurzrock R. et al., 1992]. Клинические исследования тромбopoэтина (мегакариоцитарного ростового фактора) находятся на очень ранних этапах и не включают пациентов с АА.

Основные сведения о гемопоэтических факторах, используемых у больных АА, представлены в табл. 35.

Совместное использование иммуносупрессивной терапии и ростовых факторов предотвращает раннюю смертность от инфекций при агранулоцитозе. Повышение уровня нейтрофилов уже в начале курса терапии ростовыми факторами позволяет продлить выживаемость больных достаточно долго до восстановления костного мозга с помощью иммуносупрессивных препаратов (или до проведения ТКМ).

В настоящее время наилучшие результаты получены при совместном использовании АТГ, циклоспорина А, Г-КСФ. Непосредственные результаты комбинированной иммуно-

супрессивной терапии не отличаются от результатов ТКМ, однако отмечено, что после успешной иммуносупрессии высок как риск рецидивирования аплазии, так и риск развития (до 32 %) поздний клональных аномалий — миелодиспластического синдрома и острых миелоидных лейкозов.

Таблица 35

Гемопозитические ростовые факторы

Название фактора	Механизм действия	Форма выпуска	Фирма-производитель	Основные побочные эффекты
Граноцит (лено-грастим)	Г-КСФ	Флакон по 33,6млн МЕ (263 мкг)	Рон-Пуленк Рорер, Франция	Анафилаксия ЖКТ: анорексия, тошнота, рвота, диарея.
Нейпоген (филграстим)	Г-КСФ	Флакон или шприц-тюбик по 30млнЕД (300мкг) и 48млн ВД (480 мкг)	Хоффман-ЛяРош, Швейцария	ССС: артериальная гипотензия, нарушение ритма сердца, сердечная недостаточность, перикардит. ЦНС: лихорадка, нарушение мозгового кровообращения, спутанность сознания, судороги, повышение внутричерепного давления.
Лейкомакс (молграмосгим)	ГМ-КСФ	Флакон по 150,300, 400 мкг активного вещества	Шеринг-Плау, США	Реакции в точке инъекции (при подкожном введении). «Capillary leak»-синдром: увеличение паренхиматозных органов, отеки (при использовании ГМ-КСФ в высоких дозах)

Приводим несколько схем лечения тяжелой АА.

1. Схема европейской группы по трансплантации ЕВМТ [Vacigalupo A. et al, 1995]:

Препарат	Доза	Дни лечения
Г-КСФ	5 мкг/кг сут	1-90
АЛГ	15 мг/кг/сут	1-5
Метилпреднизолон	2 мг/кг/сут	1-5
Циклоспорин А	5 мг/кг/сут	1-180

2. Схема, предложенная Hord J.D., 1995:

Препарат	Доза	Дни лечения
АТГ	15 мг/кг/сут	1-14
Преднизолон	1 мг/кг/сут	1-14
Циклоспорин А	10 мг/кг/сут	внутрь
ГМ-КСФ	5—10 мкг/кг/сут	подкожно

Циклоспорин и ГМ-КСФ назначают до полного восстановления нейтрофилов и достижения трансфузионной независимости.

3. Схема республиканского центра детской гематологии Минска [Павлова М. П., 1996]:

Г-КСФ (нейкоген) в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно в течение 28 дней, АЛГ в дозе 0,75 мл/кг/сут в 1-8-й дни, циклоспорин А в дозе 5 мг/кг/сут per os в 2 приема, с 1-го дня лечения — метилпреднизолон:

Дни	Доза (мг/кг/ сут)	Способ введения
1-4	20	Внутривенно капельно за 24 ч
5-8	10	То же
9-10	5	Трехкратно в течение суток в виде короткой инфузии
12-15	2,5	Короткая инфузия утром
16-19	1	То же

/J/. Андрогены

Самостоятельно не используются, частично эффективны при совместном использовании с АЛГ. Механизм

действия и основные побочные эффекты представлены в табл. 35.

IV. Симптоматическая терапия

Включает в себя назначение больным АА гемокомпонентной (заместительной) терапии, антибактериальной терапии, симптоматической гемостатической терапии, десфенала.

1. Гемокомпонентная терапия

Используется для лечения анемического и геморрагического синдромов. Применяют отмытые (ЭМОЛТ) или размороженные эритроциты, тромбоконцентрат, свежезамороженную плазму.

В настоящее время гемотерапия больных АА основывается на следующих принципах [Абдулкадыров К. М., Бесмельцев С. С., 1995]:

- отказ от использования консервированной крови;
- строго дифференцированные показания к применению компонентов крови;
- применение эффективных доз компонентов крови;
- максимальное соблюдение иммунологической совместимости крови донора и реципиента;
- использование компонентов, полученных преимущественно от доноров-родственников больного;
- соблюдение положения «один донор — один реципиент».

Для лечения анемического синдрома используют отмытые или размороженные эритроциты, которые характеризуются низким содержанием лейкоцитов, плазменных белковых антигенов, антител, цитрата натрия и тромбоцитов, что значительно снижает риск посттрансфузионных осложнений. Частота их введения зависит от состояния больного и степени тяжести анемии. Для купирования выраженного анемического синдрома (гемоглобин ниже 60 г/л, эритроцитов менее $2,0 \times 10^{12}/л$) проводят трансфузию отмытых или размороженных эритроцитов из расчета 10 мл/кг массы тела

ежедневно. В дальнейшем при улучшении показателей красной крови трансфузии проводятся 2 раза в неделю, чтобы поддержать уровень гемоглобина крови не ниже 90 г/л, который является достаточным для устранения гипоксии тканей.

Трансфузии концентратов тромбоцитов показаны при [Аграненко В. А., 1996]:

- число тромбоцитов $< 5,0 \times 10^9/\text{л}$, независимо от наличия или отсутствия геморрагии;
- число тромбоцитов $5-10 \times 10^9/\text{л}$ даже при минимальных геморрагиях и/или гипертермии 38°C и более;
- число тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$ при явлениях спонтанной кровоточивости;
- число тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ при выраженных признаках кровоточивости (кровоточивость из слизистых полости рта, носа, гениталий; локальные висцеральные — желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система и церебральные геморрагии);
- число тромбоцитов $20-50 \times 10^9/\text{л}$ и менее у детей перед пункциями (стерильная, люмбальная и другие), катетеризацией крупных венозных стволов и другими травматичными процедурами;
- резкое снижение числа тромбоцитов более чем на $50 \times 10^9/\text{л}$ за 1 сутки или $2,5 \times 10^9/\text{л}$ за 1 ч независимо от наличия или отсутствия кровотечений.

Для трансфузий используют 1 дозу концентрата тромбоцитов $0,5-0,7 \times 10^{11}$ клеток, полученных из 500 мл консервированной крови, на каждые 10 кг массы тела или 4 дозы на 1 м^2 поверхности тела ребенка.

При проведении трансфузий концентратов тромбоцитов важное значение имеет контроль лечебной эффективности: купирование геморрагического синдрома, определение количества тромбоцитов в периферической крови.

Тройной подсчет числа тромбоцитов — до трансфузии, через 1 ч и 18-24 ч после нее — позволяет врачу рассчитывать так называемый скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ-1 и СПТ-2), который дает возможность

судить об эффективности трансфузий концентрата тромбоцитов с учетом перелитой дозы и массы тела ребенка.

СПТ рассчитывают по формуле:

$$c_{п\tau} = \frac{A \times j^3}{B}$$

где А — абсолютный прирост (разность числа тромбоцитов до и после трансфузии);

В — площадь поверхности тела ребенка (в м²), рассчитывается по номограмме;

В — число перелитых тромбоцитов (хЮ¹¹).

СПТ-1 (через 1 ч) позволяет судить о непосредственном эффекте трансфузии, является важным критерием диагностики аллоиммунизации и/или рефрактерное™. Трансфузия считается эффективной, если наряду с купированием или снижением геморрагии определяется адекватный СПТ-1 (7—10 х 10⁹/л).

СПТ-2 (через 18-24 ч) характеризует выживаемость (длительность циркуляции) перелитых тромбоцитов и позволяет врачу с известной степенью точности определить безопасный период для развития кровотечения и необходимость повторной трансфузии концентрата тромбоцитов. Адекватный СПТ-2 должен быть > 4,5 х 10⁹/л. Отсутствие клинического эффекта от трансфузий и неадекватный СПТ требуют изменения трансфузионной тактики — увеличение дозы концентрата тромбоцитов, сокращения времени между трансфузиями. Такая тактика позволяет получить оптимальный эффект от тромбоцитотерапии и снизить число неэффективных и неоправданных трансфузий.

Основными показаниями для трансфузии свежезамороженной плазмы у больных АА являются геморрагические осложнения, обусловленные дефицитом факторов свертывания крови, наблюдающихся в случаях ДВС-синдрома, нарушениях функции печени.

2. Антибактериальная терапия

Назначается для купирования возникающих инфекционных осложнений. Риск инфекции значительно возрастает при уровне нейтрофилов ниже 0,5 х 10⁹/л и прямо зави-

сит от длительности нейтропении. При выраженной нейтропении признаки инфекции могут быть стертыми, поэтому у таких больных возможно профилактическое назначение антибиотиков. Абсолютными показаниями к антибактериальной терапии у больного с АА и нейтропенией $0,5 \times 10^9/\text{л}$ является появление лихорадки до 38°C , которую следует расценивать как проявление инфекции. При физикальном исследовании необходимо попытаться установить очаг инфекции, обращая особое внимание на место введения венозного катетера, параназальные синусы, полость рта, аноректальную область. До начала лечения обязательно проводят посевы крови из периферической вены (из двух разных мест), мочи, кала, мокроты, мазок из зева и носа, а также посевы материала из возможных очагов инфекции; выполняют рентгенографию грудной клетки. Эмпирическое лечение антибиотиками начинают сразу после взятия материала на посев. Если источник инфекции выявить не удалось, назначают антибиотики широкого спектра, действующие на грамотрицательные палочки и грамположительные кокки. Назначают комбинированную терапию аминогликозидами III поколения: амикацин, тобрамицин, сизомицин, нетилмицин и цефалоспорины III поколения цефотаксим (клафоран), цефтриаксон (роцефин), цефтазидим (фортаз, тазидим, тазицеф), цефтизоксим (цефизокс, эпоциллин) и др. или уреидопенициллинамин: азлоциллин, мезлоциллин, пипероциллин, возможна монотерапия цефалоспорины III поколения или карбапенемами: тиенам, имипенем, меропинем. После получения результатов посева или при неэффективности лечения может потребоваться изменение схемы терапии антибиотиками. Если лихорадка продолжается более 72 ч, назначают антимикотические препараты (амфотерецин В $0,5\text{--}1\text{ мг/кг/сут}$). После прекращения инфекции лечение антибиотиками продолжается до тех пор, пока количество нейтрофилов не превысит $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

Для профилактики инфекции у больных АА с нейтропенией обязательно помещение больного в отдельную палату, кварцевание палаты, ежедневная смена белья, полоскание зева, селективная деконтаминация кишечника.

3. Симптоматическая гемостатическая терапия

Включает назначение адроксона, дицннона, эпсилон-аминокапроновой кислоты в возрастных дозах; использование местных гемостатиков (гемостатическая губка, тромбин).

4. Хелаторная терапия

Назначается для уменьшения проявлений гемосидероза, развивающегося у больных с АА. Десферал (дефероксамин) связывает и выводит из тканей с мочой трехвалентное железо. Препарат отщепляет железо у ферритина, гемосидерина, трансферрина и не извлекает его из геминовых соединений. Показаниями к назначению десферала являются повышения уровня ферритина > 1000 нг/мл и положительные результаты десфераловой пробы (повышение экскреции железа с мочой). Десферал назначают в дозе 20 мг/кг/сут внутривенно капельно ежедневно в течение 30 дней. После четырехнедельного перерыва курсы лечения повторяются.

V. Спленэктомия

Ранее довольно часто выполнялась как «терапия отчаяния», в настоящее время самостоятельного значения не имеет, является вспомогательным методом лечения. При наследственных АА практически не используется. Показаниями к спленэктомии у больных с приобретенными АА могут быть глубокая рефрактерная тромбоцитопения, выраженный геморрагический синдром и необходимость в частых переливаниях тромбоцитов, гиперспленизм.

Для оценки результатов лечения больных АА используют следующие критерии, характеризующие наличие ремиссии.

1. Полная клинико-гематологическая ремиссия.
 - Отсутствие клинической симптоматики заболевания и проявлений геморрагического синдрома.
 - Содержание гемоглобина в крови более 110 г/л.
 - Содержание гранулоцитов более 2×10^9 /л.

- Число тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$.
 - Гематокрит выше 0,35.
 - Отсутствие риска возникновения инфекционных осложнений.
2. Частичная клинико-гематологическая ремиссия.
 - Отсутствие клинической симптоматики заболевания и проявлений геморрагического синдрома.
 - Содержание гемоглобина в крови более 80 г/л.
 - Содержание гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
 - Число тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$.
 - Отсутствие инфекционных осложнений.
 - Больные не зависят от трансфузий компонентов крови.
 3. Клинико-гематологическое улучшение.
 - Показатели периферической крови позволяют проводить лечение больных амбулаторно.
 - Отсутствие выраженных геморрагических проявлений.
 - Содержание гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$.
 - Число тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$.
 - Сохраняется потребность в гемокомпонентной терапии.
 4. Отсутствие эффекта.

Прогрессировать клинико-гематологической симптоматики, нарастание геморрагических проявлений, возникновение инфекционных осложнений.

Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за больными АА в стадии ремиссии проводится гематологом.

- Клинический анализ крови 1 раз в 10 дней.
- Постоянный медотвод от прививок.
- Освобождение от уроков физкультуры.

- Школьные занятия разрешаются, но, в зависимости от состояния, возможны занятия по индивидуальному плану и на дому.
- Противопоказан прием следующих лекарственных средств: левомицетина, салицилатов и других нестероидных противовоспалительных средств, дезагрегантов (курантил и др.); противопоказано ФТЛ.

Гемолитические анемии

Удельный вес гемолитических анемий (ГА) среди других заболеваний крови составляет 5,3 %, а среди анемических состояний — 11,5 %. В структуре гемолитических анемий преобладают наследственные формы заболеваний.

Гемолитические анемии представляют собой группу заболеваний, наиболее характерным для которых является повышенное разрушение эритроцитов, обусловленное сокращением продолжительности их жизни. Известно, что нормальная продолжительность жизни эритроцитов составляет 100-120 дней; около 1 % эритроцитов ежедневно удаляются из периферической крови и замещаются равным количеством новых клеток, поступающих из костного мозга. Этот процесс создает в нормальных условиях динамическое равновесие, обеспечивающее постоянное количество эритроцитов в крови. При сокращении продолжительности жизни эритроцитов их разрушение в периферической крови происходит интенсивнее, чем образование в костном мозге и выброс в периферическую кровь. В ответ на сокращение продолжительности жизни эритроцитов, активность костного мозга увеличивается в 6-8 раз, что подтверждается ретикулоцитозом в периферической крови. Продолжающийся ретикулоцитоз в сочетании с той или иной степенью анемии или даже стабильным уровнем гемоглобина может свидетельствовать о наличии гемолиза.

У больных ГА с компенсаторной гиперплазией эритроидного ростка периодически могут отмечаться так называемые арегенераторные (апластические) кризы, характеризующиеся выраженной недостаточностью костного мозга с преимущественным поражением эритроидного ростка. При арегенераторном кризе отмечается резкое уменьшение числа ретикулоцитов вплоть до их полного исчезновения из периферической крови. Анемия может быстро перейти в тяжелую, угрожающую жизни форму, поскольку невозможна даже частичная компенсация процесса из-за сокращения продолжительности жизни эритроцитов. Кризы являются потенциально опасными, угрожающими жизни осложнениями при любом гемолитическом процессе.

Гемолизом называют диффузию гемоглобина из эритроцитов. При разрушении «старых» эритроцитов в селезенке, печени, костном мозге выделяется гемоглобин, который связывается плазменными белками гаптоглобином, гемопексином, альбумином. Эти комплексные соединения в последующем захватываются гепатоцитами. Гаптоглобин синтезируется в печени, относится к классу ss_2 -глобулинов. При гемолизе образуется комплексное соединение гемоглобин-гаптоглобин, которое не проникает через гломерулярный барьер почек, что обеспечивает защиту от повреждения почечных канальцев и от потери железа. Комплексы гемоглобин-гаптоглобин удаляются из сосудистого русла клетками ретикулоэндотелиальной системы. Гаптоглобин является ценным индикатором гемолитического процесса; при выраженном гемолизе расход гаптоглобина превышает способность печени синтезировать его, в связи с чем уровень его в сыворотке значительно снижается.

Билирубин является продуктом катаболизма гема. Под влиянием гемоксигеназы, содержащейся в макрофагах селезенки, печени, костного мозга, в геме происходит разрыв α -метинового мостика тетрапирролового ядра, что приводит к образованию вердогемоглобина. На последующем этапе отщепляется железо, при этом образуется биливердин. Под влиянием цитоплазматической биливердинредуктазы биливердин превращается в билирубин. Выделившийся

из макрофагов свободный (неконъюгированный) билирубин при попадании в кровоток связывается с альбумином, который доставляет билирубин к гепатоцитам. В печени альбумин отделяется от билирубина, затем в гепатоците происходит связывание неконъюгированного билирубина с глюкуроновой кислотой, при этом образуется моноглюкуронид билирубина (МГБ). МГБ выделяется в желчь, где превращается в диглюкуронид билирубина (ДГБ). ДГБ из желчи выделяется в кишечник, где под влиянием микрофлоры восстанавливается до бесцветного пигмента уробилиногена, и в дальнейшем до пигментированного стеркобилина. При гемолизе резко увеличивается содержание свободного (неконъюгированного, непрямого) билирубина в крови. Гемолиз способствует усиленной экскреции пигментов гема в желчь. Уже на 4-м году жизни у ребенка могут формироваться пигментные камни, состоящие из билирубината кальция. Во всех случаях пигментного холелитиаза у детей необходимо исключить возможность хронического гемолитического процесса. Внесосудистый катаболизм гемоглобина представлен на схеме 6.

Если количество свободного гемоглобина в плазме превышает резервную гемоглобинсвязывающую емкость гаптоглобина, а поступление гемоглобина из гемолизированных в сосудистом русле эритроцитов продолжается, возникает гемоглобинурия. Появление гемоглобина в моче придает ей темную окраску (цвета темного пива или крепкого раствора перманганата калия). Это обусловлено содержанием как гемоглобина, так и образующегося при стоянии мочи метгемоглобина, а также продуктов распада гемоглобина — гемосидерина и уробилина. Внутрисосудистый катаболизм гемоглобина представлен на схеме 7.

В зависимости от локализации принято выделять внутриклеточный и внутрисосудистый варианты гемолиза. При внутриклеточном гемолизе разрушение эритроцитов происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы, прежде всего в селезенке, в меньшей степени в печени, костном мозге. Клинически наблюдаются иктеричность кожи и склер,

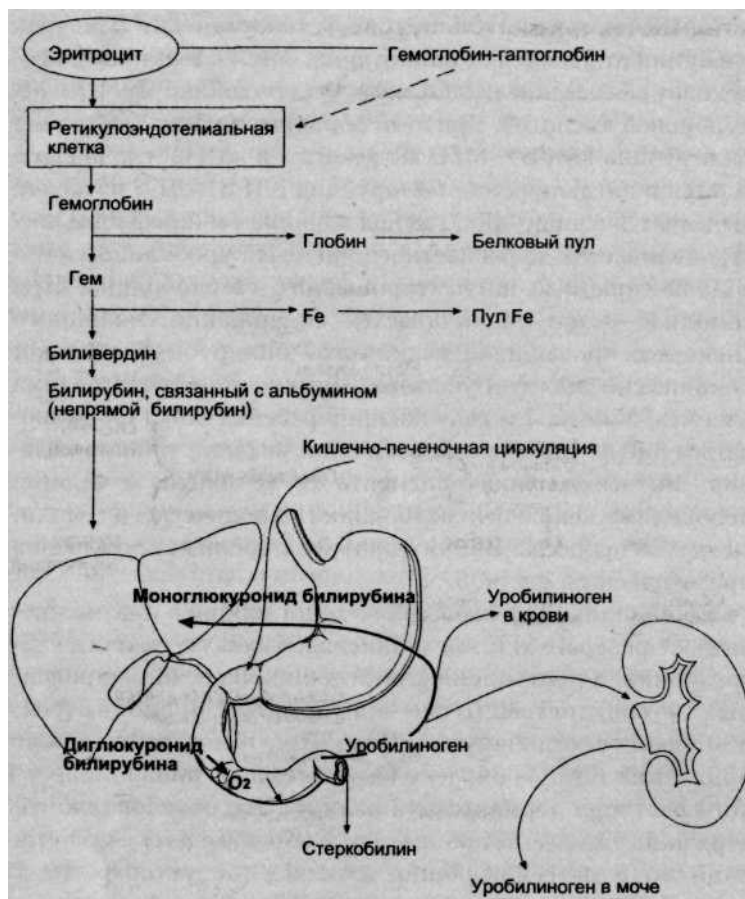


Схема 6. Внесосудистый катаболизм гемоглобина (по Lanzkowsky P., 2000).

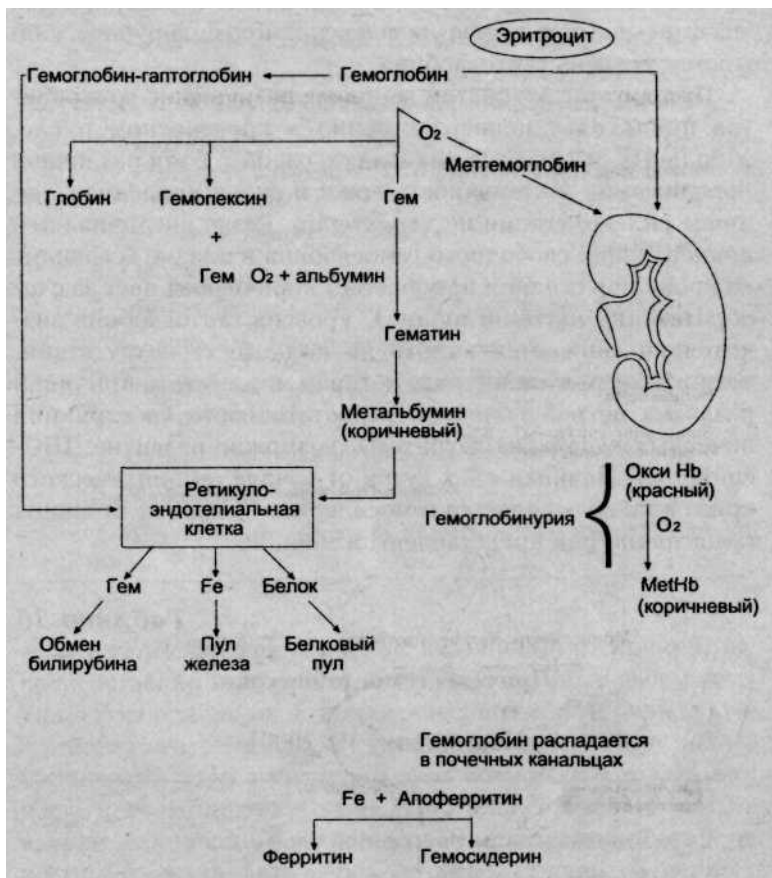


Схема 7. Внутрисосудистый катаболизм гемоглобина (по Lanzkowsky P., 2000, с изменениями).

спленомегалия, возможна гепатомегалия. Регистрируется значительное повышение уровня непрямого билирубина, снижается уровень гаптоглобина.

При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит непосредственно в кровеносном русле. У больных отмечаются лихорадка, ознобы, боли различной локализации. Иктеричность кожи и склер умеренная, наличие спленомегалии не характерно. Резко увеличивается концентрация свободного гемоглобина в плазме (сыворотка крови при стоянии приобретает коричневый цвет за счет образования метгемоглобина), уровень гаптоглобина значительно снижается вплоть до полного его отсутствия, возникает гемоглобинурия, которая может стать причиной развития острой почечной недостаточности (обструкция почечных канальцев детритом), возможно развитие ДВС-синдрома. Начиная с 7-х суток от начала гемолитического криза в моче выявляется гемосидерин. Основные причины гемоглобинурии представлены в табл. 36.

Таблица 36

Причины гемоглобинурии

[Lanzkowsky P., 2000]

I. Острая гемоглобинурия

1. Переливание несовместимой крови

2. Лекарства и химические агенты

1) Постоянно вызывающие гемолитическую анемию

лекарства: фенилгидразин, сульфоны, фенацетин, ацетанилид (большие дозы)

химические вещества: нитробензол, свинец

токсины: укусы змей и пауков

2) Периодически вызывающие гемолитическую анемию

Ассоциированные с дефицитом Г-6-ФД: антималярийные (примахин); антипиретики (аспирин, фенацетин); сульфаниламиды; нитрофураны; витамин К; нафталин; фавизм

Ассоциированные с HbZurich: сульфаниламиды

При гиперчувствительности: хинин; хинидин; пара-
аминосалициловая кислота; фенацетин

3. Инфекции

1) бактериальные: *Clostridium Perfringens*; *Bartonella bacilliformis*

2) паразитарные: малярия

4. Ожоги

5. Механические (например, искусственные клапаны)

II. Хроническая гемоглобинурия

1. Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия; сифилис;
идиопатическая

2. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

3. Маршевая гемоглобинурия

4. При гемолизе, обусловленном Холодовыми агглютини-
нами

Все гемолитические анемии независимо от причин, непосредственно вызывающих гемолиз, имеют в своем течении 3 периода: период гемолитического криза, период субкомпенсации гемолиза и период компенсации гемолиза (ремиссии). Гемолитический криз возможен в любом возрасте и провоцируется чаще всего инфекционным заболеванием, вакцинацией, охлаждением или приемом лекарств, но может возникнуть и без видимых причин. В периоде криза резко усиливается гемолиз и организм не в состоянии быстро восполнить необходимое количество эритроцитов и перевести образующийся в избытке непрямой билирубин в прямой. Таким образом, гемолитический криз включает билирубиновую интоксикацию и анемический синдром.

Клинически синдром билирубиновой интоксикации характеризуется иктеричностью кожи и слизистых, тошнотой, рвотой, болями в животе, головокружением, головными болями, лихорадкой, в некоторых случаях расстройствами сознания, судорогами. Анемический синдром

представлен бледностью кожи и слизистых, расширением границ сердца, глухостью тонов, тахикардией, систолическим шумом на верхушке, одышкой, слабостью, головокружением. При внутриклеточном гемолизе типична гепатоспленомегалия, при внутрисосудистом или смешанном гемолизе характерно изменение окраски мочи за счет гемоглобинурии.

В период гемолитического криза возможны следующие осложнения заболевания: острая сердечно-сосудистая недостаточность (анемический шок), ДВС-синдром, регенераторный криз, острая почечная недостаточность, синдром «сгущения желчи». Период субкомпенсации гемолиза также характеризуется повышенной активностью эритроидного ростка костного мозга и печени, но лишь в той мере, которая не приводит к компенсации основных синдромов. В связи с этим у больного могут сохраняться умеренно выраженные клинические симптомы: бледность, субиктеричность кожи и слизистых, небольшое (или выраженное в зависимости от формы болезни) увеличение печени и/или селезенки. Возможны колебания числа эритроцитов от нижней границы нормы до $3,5-3,2 \times 10^{12}/л$ и, соответственно, гемоглобина в пределах 120-90 г/л, а также непрямая гипербилирубинемия до 25-40 мкмоль/л. В периоде компенсации гемолиза интенсивность разрушения эритроцитов значительно уменьшается, анемический синдром полностью купируется за счет гиперпродукции эритроцитов в эритроидном ростке костного мозга, при этом всегда повышено содержание ретикулоцитов. В это же время активная работа печени по переводу непрямого билирубина в прямой обеспечивает понижение уровня билирубина до нормы.

Таким образом, оба основных патогенетических механизма, обуславливающих тяжесть состояния больного во время гемолитического криза, купируются в периоде компенсации за счет повышенной функции костного мозга и печени. У ребенка в это время отсутствуют клинические проявления гемолитической анемии. В периоде компенсации гемолиза также возможны осложнения в виде гемоси-

дероза внутренних органов, дискинезии желчных путей, патологии селезенки (инфаркты, подкапсульные разрывы, синдром гиперспленизма).

Структура гемолитических анемий

В настоящее время общепринятым является выделение наследственных и приобретенных форм гемолитических анемий.

Среди наследственных гемолитических анемий в зависимости от характера поражения эритроцитов выделяют формы, связанные с нарушением мембраны эритроцитов (нарушение структуры белка мембраны или нарушение липидов мембраны); формы, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов (пентозофосфатного цикла, гликолиза, обмена глутатиона и прочих) и формы, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина. При наследственных гемолитических анемиях сокращение продолжительности жизни эритроцитов и преждевременный гемолиз генетически детерминированы: выделяют 16 синдромов с доминантным типом наследования, 29 — с рецессивным и 7 фенотипов, передающихся по наследству, сцепленных с X-хромосомой. Наследственные формы преобладают в структуре ГА.

При приобретенных гемолитических анемиях продолжительность жизни эритроцитов уменьшается под воздействием различных факторов, поэтому их классифицируют по принципу уточнения факторов, вызывающих гемолиз. Это анемии, связанные с воздействием антител (иммунные), с механическим или химическим повреждением оболочки эритроцитов, разрушением эритроцитов паразитом (малярия), недостатком витаминов (дефицит витамина E), с изменением структуры мембран, обусловленным соматической мутацией (пароксизмальная ночная гемоглобинурия).

Помимо указанных выше признаков, общих для всех гемолитических анемий, имеются симптомы, патогномоничные для конкретной формы заболевания. Каждая наследственная форма ГА имеет свои дифференциально-диагностичес-

кие признаки. Дифференциальный диагноз между различными формами ГА следует проводить у детей в возрасте старше года, так как в это время исчезают анатомо-физиологические особенности, свойственные крови детей раннего возраста: физиологический макроцитоз, колебания количества ретикулоцитов, преобладание фетального гемоглобина, сравнительно низкая граница минимальной осмотической стойкости эритроцитов.

Наследственные гемолитические анемии

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцитов (мембранопатии)

Мембранопатии характеризуются наследственно обусловленным дефектом структуры белка мембраны или нарушением липидов мембраны эритроцитов. Наследуются аутосомно-доминантно или аутосомно-рецессивно.

Гемолиз локализуется, как правило, внутриклеточно, то есть деструкция эритроцитов происходит преимущественно в селезенке, в меньшей степени — в печени.

Классификация гемолитических анемий, связанных с нарушением мембраны эритроцитов [Идельсон Л. И., 1975]:

1. Нарушение структуры белка мембраны эритроцитов
 - 1) наследственный микросфероцитоз;
 - 2) наследственный эллиптоцитоз;
 - 3) наследственный стоматоцитоз;
 - 4) наследственный пиропойкилоцитоз.
2. Нарушение липидов мембраны эритроцитов
 - 1) наследственный акантоцитоз;
 - 2) наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности лецитин-холестерин-ацил-трансферазы;

- 3) наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, обусловленная увеличением в мембране эритроцитов фосфатидилхолина (лецитина);
- 4) детский инфантильный пикноцитоз.

Нарушение структуры белка мембраны эритроцитов

Наследственный микросфероцитоз (болезнь Минковского—Шоффара)

Это гемолитическая анемия, в основе которой лежат структурные или функциональные нарушения мембранных белков, протекающая с внутриклеточным гемолизом.

Заболевание распространено повсеместно, частота встречаемости составляет 1:5 000 в популяции. Передается по аутосомно-доминантному типу; около 25 % случаев спорадические, обусловленные возникновением новой мутации.

Патогенез

У больных наследственным микросфероцитозом обнаружен генетически детерминированный дефект белков мембраны эритроцитов (спектрина и анкирина): либо дефицит, либо нарушение функциональных свойств этих белков. Установлены следующие дефекты белков клеточной мембраны:

1. Дефицит спектрина — степень анемии и выраженность сфероцитоза прямо коррелируют со степенью дефицита спектрина. У большинства больных выявляют легкий дефицит спектрина — 75-90 % от нормы. Пациенты с уровнем спектрина 30-50 % от нормы имеют тяжелую гемолитическую анемию и зависят от гемотрансфузий.
2. Функциональный дефицит спектрина — отсутствие связывающей способности с протеином 4.1 (синтез нестабильного спектрина).

3. Дефицит сегмента 3.
4. Дефицит протеина 4.2 (встречается редко).
5. Дефицит анкирина (протеина 2.1) — обнаружен у 50 % детей с наследственным сфероцитозом, родители которых здоровы.

Аномальный белок эритроцитарной мембраны обуславливает нарушение транспорта катионов — резко повышается проницаемость мембраны для ионов натрия, что содействует возрастанию интенсивности гликолиза и усилению метаболизма липидов, изменению объема клетки и формированию стадии сфероцита. Местом деформации и гибели эритроцитов является селезенка. Формирующийся сфероцит при движении на уровне селезенки испытывает механическое затруднение, поскольку в отличие от нормальных эритроцитов сфероциты менее эластичны, что затрудняет их деконфигурацию при переходе из межсинусовых пространств селезенки в синусы. Потеряв эластичность и способность деформироваться, сфероциты застревают в межсинусовых пространствах, где создаются неблагоприятные для них метаболические условия (сниженная концентрация глюкозы и холестерина), что способствует еще большему повреждению мембраны, увеличению сферичности клетки и окончательному формированию микросфероцитов. При повторном прохождении селезеночных межсинусовых пространств секвестрация мембраны достигает такого уровня, что эритроциты гибнут, разрушаясь, поглощаются фагоцитами селезенки, участвующими во фрагментации эритроцитов. Фагоцитарная гиперактивность селезенки, в свою очередь, вызывает прогрессирующую гиперплазию органа и дальнейшее повышение его фагоцитарной активности. После спленэктомии процесс купируется, несмотря на то, что биохимические и морфологические изменения остаются.

Клиническая картина

Наследственный микросфероцитоз клинически в 50 % случаев проявляется уже в неонатальном периоде; у подавляющего большинства больных заболевание начинается до подросткового возраста. Установлено, что раннее появление

симптомов заболевания предопределяет более тяжелое течение.

Центральное место в клинической картине занимают три ведущих симптома, обусловленных внутриклеточной локализацией гемолиза: желтуха, бледность кожи и слизистых, спленомегалия.

Интенсивность желтухи может быть различной и определяется уровнем непрямого билирубина. У ряда больных нктеричность кожи и склер может быть единственным симптомом, по поводу которого они обращаются к врачу. Именно к этим пациентам относится известное выражение Шоффа: «они более желтушны, чем больны». Отличительной чертой желтухи является ее ахолуричность, то есть отсутствие желчных пигментов в моче, но отмечается уробилинурия.

Бледность кожи и слизистых обусловлена наличием анемии и выраженность ее зависит от степени анемии, вне гемолитического криза бледность менее выражена, в период криза — резко.

Степень выраженности спленомегалии вариабельна, на высоте криза селезенка увеличена значительно, при пальпации плотная, гладкая, болезненная. Имеется увеличение печени. В периоде компенсации спленомегалия сохраняется, но выражена в меньшей степени.

У детей в возрасте 4-5 лет нередко имеются желчные камни, однако желчнокаменная болезнь диагностируется чаще всего у подростков. Желчнокаменная болезнь встречается приблизительно у 50 % больных, не подвергнутых спленэктомии.

У пациентов нередко обнаруживаются башенный череп, готическое небо, широкая переносица, аномалии зубов, синдактилия, полидактилия, гетерохромия радужной оболочки. При тяжелом, прогрессирующем течении заболевания возможны задержка роста, умственное недоразвитие, гипогениализм.

В зависимости от тяжести выделяют три формы заболевания. При легкой форме общее состояние удовлетворительное, гемолиз и спленомегалия выражены незначительно. При среднетяжелой форме отмечается легкая или

Классификация наследственного сфероцитоза и показания к спленэктомии
[EberS.W. etal., 1990]

Признаки	Норма	Классификация сфероцитоза		
		Лёгкий	Средней тяжести	Тяжелый
Гемоглобин (г/л)	110-160	110-150	80-120	60-80
Количество ретикулоцитов (%)	< 3	3,1-6	>6	> 10
Ретикулоцитарный индекс	<1,8	1,8-3	> 3	
Содержание спектрина в эритроците (в % от нормы) ²	100	80-100	50-80	40-60
Осмотическая стойкость	Норма	Норма или незначительно снижена	Резко снижена	Резко снижена
Аутогемолиз без глюкозы (%)	>60	>60	0-80	50
в присутствии глюкозы	<10	>10	> 10	>10
Спленэктомия		Обычно нет необходимости	Необходимо выполнить до наступления пубертата	Показана, лучше выполнять после 3 лет
Клинические симптомы		Отсутствуют	Бледность, арегенаторный криз, спленомегалия, ЖКБ	Бледность, арегенаторный криз, спленомегалия, ЖКБ

¹ Значения до трансфузии.

² Норма ($\bar{x} \pm Sx$) : $226 + 54 \times 10^9$ клеток.

умеренная анемия с некомпенсируемым гемолизом и эпизодами желтухи, выраженной спленомегалией. При тяжелой форме наблюдается выраженная анемия, при которой необходимы повторные гемотрансфузии, могут возникать регенераторные кризы, наблюдается замедление роста. Классификация наследственного сфероцитоза по степени тяжести представлена в табл. 37.

Регенераторный криз является тяжелым осложнением гемолитического криза, во время которого появляются симптомы гипоплазии костного мозга с избирательным поражением эритроидного ростка. Полагают, что развитие регенераторного криза, как правило, обусловлено присоединением вирусной инфекции, вызванной парвовирусом В19. Регенераторные состояния костного мозга длятся от нескольких дней до 2 недель, обуславливают тяжелую анемию и могут явиться основной причиной смерти больного. Клинически наблюдается выраженная бледность кожи и слизистых оболочек при полном отсутствии иктеричности кожи и склер, увеличение селезенки отсутствует или выражено незначительно и не наблюдается соответствия выраженности спленомегалии тяжести анемического криза. Отсутствует ретикулоцитоз, вплоть до полного исчезновения ретикулоцитов из периферической крови. У ряда детей обнаруживается тромбоцитопения. Регенераторные кризы наблюдаются преимущественно у детей в возрасте 3-11 лет и, несмотря на свою тяжесть, имеют обратимый характер.

Течение анемии Минковского—Шоффара волнообразное, вслед за развитием криза улучшаются клинико-лабораторные показатели и наступает ремиссия, продолжающаяся от нескольких месяцев до нескольких лет.

Диагноз

Диагноз подтверждается семейным анамнезом и рядом лабораторных исследований.

Лабораторные данные

В гемограмме обнаруживается нормохромная гиперрегенераторная анемия различной степени выраженности. Сoder-

жание ретикулоцитов зависит от тяжести анемии и периода заболевания и колеблется от 50-60 до 500-600 ‰, могут появляться нормоциты. При морфологическом исследовании мазка красной крови обнаруживают характерные морфологические особенности: наряду с нормальными эритроцитами имеются микросфероциты — маленькие, интенсивно окрашенные клетки без характерного для нормальных эритроцитов центрального просветления. Количество микросфероцитов может колебаться в пределах от 5-10 % до абсолютного большинства. Установлено, что чем больше количество микросфероцитов, тем интенсивнее гемолиз. В период гемолитического криза может отмечаться лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, ускорение СОЭ.

Биохимически наблюдается непрямая гипербилирубинемия, степень которой зависит от тяжести гемолитического криза. Уровень гаптоглобина снижается.

В стерильном пунктате имеется гиперплазия эритроидного ростка, лейкоэритробластическое соотношение уменьшено до 1 : 2, 1 : 3 (против 4 : 1 в норме) за счет клеток эритроидного ростка.

После выхода больного из гемолитического криза в периоде компенсации гемолиза для подтверждения диагноза проводят эритроцитометрию с построением кривой Прайс — Джонса и определяют осмотическую резистентность эритроцитов. Для больных наследственным микросфероцитозом характерно уменьшение диаметра эритроцитов — средний диаметр эритроцитов менее 6,4 мкм (диаметр нормальных эритроцитов 7,2-7,9 мкм) и смещение эритроцитометрической кривой Прайс-Джонса влево (см. рис 2). Патогномоничным признаком является изменение осмотической резистентности эритроцитов. Нормальные показатели составляют: для минимальной резистентности (начало гемолиза) в 0,44 % растворе NaCl и для максимальной (полный гемолиз) — в 0,32-0,36 % растворе NaCl. Типичным для заболевания является снижение минимальной резистентности эритроцитов, то есть гемолиз начинается в 0,6-0,65 % растворе NaCl. Максимальная осмотическая ре-

зистентность может быть даже несколько повышенной — в 0,3-0,25 % растворе NaCl.

Дифференциальный диагноз

Проводят при отсутствии указаний на наследственный характер анемии, а также в атипичных случаях.

У новорожденных исключают гемолитическую болезнь, фетальный гепатит, атрезию желчевыводящих протоков, симптоматические желтухи при сепсисе, внутриутробных инфекциях (цитомегалия, токсоплазмоз, герпес).

В грудном и старшем возрасте необходимо исключить вирусный гепатит, несфероцитарную гемолитическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию.

В старшем возрасте также дифференцируют от наследственных конъюгационных желтух (синдром Жильбера и другие), хронического гепатита, билиарного цирроза печени.

Редкие формы наследственных анемий, обусловленных нарушением структуры белков мембраны эритроцитов

Характеристика более редких форм наследственных гемолитических анемий, обусловленных молекулярными дефектами структуры белков мембраны эритроцитов, вследствие чего изменяется форма эритроцитов, способствующая развитию гемолиза, представлена в табл. 38. Гемолиз при данных формах анемий происходит внутриклеточно. Анемия имеет разную степень выраженности — от легкой до тяжелой, требующей гемотрансфузий. Отмечается бледность кожи и слизистых, желтуха, спленомегалия, возможно развитие желчнокаменной болезни.

Нарушение структуры липидов мембраны эритроцитов

Характеристика наследственных гемолитических анемий, обусловленных нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов, представлена в табл. 39.

Характеристика наследственных гемолитических анемий, обусловленных нарушением структуры белков мембраны эритроцитов

Форма заболевания	Тип наследования и частота встречаемости	Патогенетические дефекты	Клинические варианты	Диагностические критерии
Наследственный эллиптоцитоз	Аутосомно-доминантный 1:25 000 в популяции	1. Аномалии димеров спектрина 2. Дефекты β-спектрина, ослабляющие связывание с анкирином 3. Дефицит протеина 4.1 4. Дефицит сialogликопротеинов 5. Дефект сегмента 3	1. Эллиптоцитоз как аномалия эритроцитов без признаков гемолиза 2. Эллиптоцитоз с гемолитической анемией легкой степени 3. Эллиптоцитоз со спорадическим гемолизом 4. Эллиптоцитоз с хроническим гемолизом 5. Сфероцитарный эллиптоцитоз 6. Стоматоцитарный эллиптоцитоз 7. Наследственный гемолитический овалоцитоз с дизэритропоэзом	1. Семейный анамнез 2. Количество эллиптоцитов в периферической крови $\geq 25\%$ (чаще всего 50–90%) от общего количества эритроцитов (в норме у здоровых новорожденных эллиптоцитов до 5%, в более старшем возрасте до 1%)

Окончание табл. 38

Форма заболевания	Тип наследования и частота встречаемости	Патогенетические дефекты	Клинические варианты	Диагностические критерии
Наследственный пиропойкилоцитоз	Аутосомно-рецессивный	1. Дефицит спектрина 2. Увеличение количества димеров спектрина 3. Уменьшение образования тетрамеров спектрина	Постоянная гемолитическая анемия с разной степенью выраженности гемолиза	1. Семейный анамнез 2. Проба с нагреванием — при нагревании крови до 43–46 °C резко увеличивается анизоцитоз, пойкилоцитоз, фрагментация эритроцитов (у здоровых людей наблюдается только при 49 °C)
Наследственный	Аутосомно-доминантный	1. Первичный дефект проницаемости эритроцитов для моновалентных катионов 2. Отсутствие Rh-антигенов 3. Депрессия Rh-антигенов	1. Наследственный ксероцитоз 2. Наследственный гидроцитоз 3. Болезнь Rh null 4. Болезнь Rh mod	1. Семейный анамнез 2. Количество стоматоцитов (в центре отмечается неокрашенный участок в виде открытого рта) в периферической крови 10–50%

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов

Форма заболевания	Тип наследования	Биохимические признаки	Клинические проявления	Картина периферической крови
Наследственный акантоцитоз (наследственная абеталипопротеинемия)	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие β -липопротеинов, снижение содержания β -липидов и фосфолипидов в плазме крови	Гемолитическая анемия с внутриклеточной локализацией гемолиза Синдром мальабсорбции жира Неврологические нарушения Дегенеративные изменения сетчатки	Нормохромная гиперрегенераторная анемия Морфологически – акантоцитоз (эритроциты зубчатой формы в связи с наличием множественных шипов; от греческого «acanthus» — шип, колочка) $\geq 15\text{--}20\%$ (наиболее часто 70–80 %) от общего количества эритроцитов
Наследственная гемолитическая анемия, обусловленная дефицитом активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы	Аутосомно-рецессивный	Увеличение количества холестерина и фосфатидилхолина в плазме крови	Гемолитическая анемия легкой степени Помутнение роговицы Протеинурия Гиперлипидемия, раннее развитие атеросклероза	Нормохромная гиперрегенераторная анемия Мишеневидные эритроциты в периферической крови В костном мозге, селезенке и других органах — «пенистые клетки», гистициты «морской синевы»

Окончание табл. 39

Форма заболевания	Тип наследования	Биохимические признаки	Клинические проявления	Картина периферической крови
Наследственная несфероцитарная гемолитическая анемия, обусловленная увеличением в мембране эритроцитов фосфатидилхолина (лецитина)	Аутосомно-доминантный	Нормальное содержание липидов в плазме	Затянувшаяся желтуха с нерезко выраженной анемией у новорожденных У старших — непостоянно выраженная гемолитическая анемия с внутриклеточной локализацией гемолиза	Нормохромная гиперрегенераторная анемия Морфологически — анизоцитоз, пойкилоцитоз, единичные сфероциты, стоматоциты и мишеневидные эритроциты

Детский инфантильный пикноцитоз

К заболеваниям, обусловленным нарушением структуры липидов мембраны эритроцитов, относится также детский инфантильный пикноцитоз, который не является стойкой наследственной патологией и имеет преходящий характер и благоприятный прогноз.

Этиология заболевания неизвестна.

Предполагают, что инфантильный пикноцитоз — синдром, наблюдаемый при ряде состояний: у недоношенных после гемолитической анемии, почечной недостаточности, у новорожденных с дефицитом Г-6-ФД, при инфекциях, возможно при дефиците витамина Е.

Пикноцит — это эритроцит неправильной формы, интенсивно окрашенный, имеющий множество шиловидных отростков, обычно меньших размеров, чем нормальный эритроцит.

Минимальная степень пикноцитоза наблюдается у детей первых 3 месяцев жизни, причем она наиболее выражена у недоношенных детей. Установлено, что у доношенных новорожденных содержится 0,3—1,9 % пикноцитов, в то время как у недоношенных — 0,3-5,6 % пикноцитов. У взрослых их число не превышает 0,3 %. После 3-месячного возраста количество пикноцитов резко уменьшается. Если в силу каких-либо причин оно не снижается и достигает 30-50 %, возникают клинические признаки заболевания.

Клинически пикноцитоз характеризуется желтухой, анемией и спленомегалией. Желтуха может отсутствовать вплоть до третьей недели жизни, а явления анемии могут возникать в возрасте 1 мес. Тяжесть гемолитического процесса параллельна количеству пикноцитов в периферической крови.

Наследственные гемолитические анемии, обусловленные нарушением активности ферментов эритроцитов

Ферментопатии или несфероцитарные гемолитические анемии характеризуются наследственно обусловленным сни-

жением активности или нестабильностью эритроцитарных ферментов. Наследуется аутосомно-рецессивно или по Х-сцепленному рецессивному типу. Наиболее тяжелые гемолитические проявления отмечаются, как правило, у гомозиготных носителей с практически полным отсутствием активности ферментов в эритроцитах. При ферментопатиях отсутствуют какие-либо морфологические изменения в эритроцитах. Осмотическая резистентность эритроцитов не изменяется. Диагноз основывается на определении активности фермента в эритроцитах.

Классификация наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением активности ферментов эритроцитов [Идельсон Л. И., 1975]:

1. Гемолитические анемии, связанные с дефицитом активности ферментов пентозофосфатного цикла:
 - 1) дефицит активности Г-6-ФД (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы);
 - 2) дефицит активности 6-ФГД (6-фосфоглюконатдегидрогеназы).
2. Гемолитические анемии, связанные с дефицитом активности ферментов гликолиза:
 - 1) дефицит активности пируваткиназы;
 - 2) дефицит активности триозофосфатизомеразы;
 - 3) дефицит активности глюкозофосфатизомеразы (ГФИ);
 - 4) дефицит активности 2,3-дифосфоглицератмутазы;
 - 5) дефицит активности гексокиназы;
 - 6) дефицит активности фосфоглицерокиназы;
 - 7) дефицит активности фосфофруктокиназы.
3. Гемолитические анемии, связанные с дефицитом активности ферментов обмена глутатиона:
 - 1) дефицит активности синтетазы глутатиона;
 - 2) дефицит активности редуктазы глутатиона;

- 3) дефицит активности пероксидазы глутатиона;
4. Гемолитические анемии, связанные с дефицитом активности ферментов, участвующих в использовании АТФ.
 - 1) дефицит активности АТФ-азы;
 - 2) дефицит активности аденилаткиназы.
5. Гемолитические анемии, связанные с нарушением обмена нуклеотидов: дефицит активности рибозифосфат-пирозифосфаткиназы.
6. Гемолитические анемии, обусловленные нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе порфиринов:
 - 1) эритропозитическая уророзифрия;
 - 2) эритропозитическая протозорфприя.

Самой распространенной ферментопатией является дефицит Г-6-ФД — выявлен приблизительно у 300 млн человек; на втором месте дефицит активности пирозаткиназы, обнаруженный у нескольких тысяч пациентов в популяции; остальные типы ферментных дефектов эритроцитов встречаются редко.

Дефицит активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД)

Распространенность

Дефицит Г-6-ФД неравномерно распределен среди населения разных стран: чаще всего встречается у жителей европейских государств, расположенных на побережье Средиземного моря (Италия, Греция), у евреев-сефардов, а также в Африке и Латинской Америке. Недостаток Г-6-ФД широко регистрируется в бывших малярийных районах Средней Азии и Закавказья, особенно в Азербайджане. Известно, что больные тропической малярией, имеющие дефицит Г-6-ФД, реже погибали, поскольку эритроциты с недостаточностью фермента содержали меньше

малярийных плазмодиев, чем нормальные эритроциты. Среди русского населения дефицит активности Г-б-ФД встречается приблизительно у 2 % людей.

Хотя недостаточность данного фермента встречается повсеместно, степень выраженности дефицита варьирует у разных этнических групп. Установлены следующие варианты недостаточности фермента в эритроцитах: А⁺, А", В⁺, В" и вариант Canton.

Вариант Г-б-ФД В⁺ — нормальный (100 % активность Г-б-ФД), наиболее распространен у европейцев.

Вариант Г-б-ФД В" — средиземноморский; активность эритроцитов, содержащих этот фермент, крайне низкая, часто менее 1 % от нормы.

Вариант Г-б-ФД А⁺ — активность ферментов в эритроцитах почти нормальная (90 % активности варианта В⁺)

Вариант Г-б-ФД А" — африканский, активность фермента в эритроцитах составляет 10-15 % от нормы.

Вариант Г-б-ФД Canton — у жителей Юговосточной Азии; активность фермента в эритроцитах снижена значительно.

Интересно отметить, что «патологический» фермент варианта А" по электрофоретической подвижности и некоторым кинетическим свойствам очень близок с нормальными вариантами Г-б-ФД В⁺ и А⁺. Различия между ними заключаются в стабильности. Оказалось, что в юных эритроцитах активность фермента варианта А почти не отличается от таковой варианта В. Однако в зрелых эритроцитах картина резко меняется. Это связано с тем, что период полужизни в эритроцитах фермента варианта А приблизительно в 5 раз (13 дней) меньше, чем ферменты варианта В (62 дня). То есть недостаточная активность Г-б-ФД варианта А" является результатом значительно более быстрой, чем в норме, денатурации фермента в эритроцитах.

Частота разных типов недостаточности Г-б-ФД колеблется в различных странах. Поэтому частота лиц, «отве-

чающих» гемолизом на действие провоцирующих факторов, варьирует от 0 до 15 %, а в некоторых местностях достигает 30 %.

Недостаточность Г-6-ФД наследуется рецессивно, сцеплена с X-хромосомой. Женщины могут быть как гомозиготными (активность фермента в эритроцитах отсутствует), так и гетерозиготными (активность фермента составляет 50 %) носителями дефекта. У мужчин активность фермента обычно ниже 10 /о, что обуславливает выраженные клинические проявления болезни.

Патогенез

Наиболее важная функция пентозного цикла состоит в обеспечении достаточного образования восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) для превращения окисленной формы глутамина в восстановленную. Этот процесс необходим для физиологической дезактивации соединений окислителей, таких как перекись водорода, накапливающихся в эритроците. При снижении уровня восстановленного глутатиона или активности Г-6-ФД, необходимого для поддержания его в восстановленной форме, под влиянием перекиси водорода происходит окислительное денатурирование гемоглобина и белков мембраны. Денатурированный и преципитированный гемоглобин находится в эритроците в виде включений — телец Гейнца—Эрлиха. Эритроцит с включениями быстро удаляется из циркулирующей крови либо путем внутрисосудистого гемолиза, либо тельца Гейнца с частью мембраны и гемоглобина фагоцитируются клетками ретикулоэндотелиальной системы и эритроцит приобретает вид «надкусанного» (дегмацит).

Клиническая картина

Заболевание может обнаруживаться у ребенка любого возраста. Выявляют пять клинических форм проявления недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах.

1. Гемолитическая болезнь новорожденных, не связанная с серологическим конфликтом (групповой или Rh-несовместимостью).

Ассоциируется с вариантами Г-6-ФД В (средиземноморский) и Canton.

Наиболее часто встречается у новорожденных итальянцев, греков, евреев, китайцев, таджиков, узбеков. Возможными провоцирующими факторами заболевания являются прием матерью и ребенком витамина К; использование при обработке пупочной ранки антисептиков или красителей; использование пеленок, обработанных нафталином.

У новорожденных с дефицитом Г-6-ФД в эритроцитах наблюдается гипербилирубинемия с признаками гемолитической анемии, но доказательства серологического конфликта между матерью и ребенком обычно отсутствуют. Выраженность гипербилирубинемии может быть различной, возможно развитие билирубиновой энцефалопатии.

2. Хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия

Встречается преимущественно у жителей Северной Европы.

Наблюдается у детей более старшего возраста и взрослых; усиление гемолиза отмечается под влиянием интеркуррентных инфекций и после приема лекарств. Клинически отмечается постоянная умеренная бледность кожи, легкая иктеричность, незначительная спленомегалия.

3. Острый внутрисосудистый гемолиз.

Возникает у внешне здоровых детей после приема лекарств, реже в связи с вакцинацией, вирусной инфекцией, диабетическим ацидозом.

В настоящее время установлено 59 потенциальных гемолитиков при дефиците Г-6-ФД. К группе лекарственных средств, обязательно вызывающих гемолиз, относятся: противомаларийные препараты, сульфаниламидные препараты, нитрофураны. Список лекарственных и растительных препаратов, опасных для лиц с недостаточной активностью Г-6-ФД в эритроцитах, представлен в табл. 40.

Острый внутрисосудистый гемолиз развивается, как правило, через 48-96 ч после приема больным лекарственного препарата, обладающего окислительными свойствами.

Лекарственные препараты, вызывающие гемолиз у лиц с недостаточностью активности Г-6-ФД в эритроцитах

Препараты, вызывающие клинически выраженный гемолиз	Препараты, в некоторых случаях обладающие гемолитическим действием, но не вызывающие клинически выраженного гемолиза в «нормальных» условиях (например, при отсутствии инфекции)
1. Анальгетики и антипиретики	
Ацетанилид	Фенацетин, ацетилсалициловая кислота (большие дозы), антипирин, аминопирин, парааминосалициловая кислота
2. Противомаларийные препараты	
Пентахин, памахин, примахин, хиноцид	Хинакрин (атабрин), хинин, хлорохин (делагил), пириметамин (дараприм), плазموхин
3. Сульфаниламидные препараты	
Сульфаниламид, сульфапиридин, сульфацетамид, салазо-сульфапиридин, сульфаметоксипиридазин (сульфапиридазин), сульфацил-натрий, сульфаметоксазол (бактрим)	Сульфадиазин (сульфазин), сульфатиазол, сульфамеразин, сульфазоксазол
4. Нитрофураны	
Фурациллин, фуразолидон, фурадонин, фурагин, фуразолин, нитрофурантоин	

Окончание табл. 40

Препараты, вызывающие клинически выраженный гемолиз	Препараты, в некоторых случаях обладающие гемолитическим действием, но не вызывающие клинически выраженного гемолиза в «нормальных» условиях (например, при отсутствии инфекции)
5. Сульфоны	
Диаминодифенилсульфон, тиазольфон (промизол)	Сульфоксон
6. Антибиотики	
	Левомицетин (хлорамфеникол), новобиоцина натриевая соль, амфотерицин В
7. Туберкулостатические препараты	
	Натрия параамоносалицилат (ПАСК-натрий), гидразид изоникотиновой кислоты, его производные и аналоги (изониазид, римифон, фтивазид, тубазид)
8. Другие лекарственные препараты	
Нафтолы (нафталин), фенилгидразин, толуидиновый синий, тринитротолуол, неосальварсан, налидоксовая кислота (невиграмон)	Аскорбиновая кислота, метиленовый синий, димеркапрол, витамин К, колхицин, нитриты
9. Растительные продукты	
	Конские бобы (Vicia faba), вербена гибридная, горошек полевой, папоротник мужской, голубика, черника

Выраженность гемолиза варьирует в зависимости от степени недостаточности фермента и дозы принятого препарата.

Клинически во время острого гемолитического криза общее состояние ребенка тяжелое, отмечаются сильная головная боль, фебрильная лихорадка. Кожные покровы и склеры бледно-иктеричные. Печень чаще всего увеличенная и болезненная; селезенка не увеличена. Наблюдаются повторная рвота с примесью желчи, интенсивно окрашенный стул. Типичный симптом острого внутрисосудистого гемолиза - появление мочи цвета черного пива или крепкого раствора перманганата калия. При очень интенсивном гемолизе возможно развитие острой почечной недостаточности и ДВС-синдрома, которые могут привести к летальному исходу. После отмены препаратов, вызывающих криз, гемолиз постепенно прекращается.

4. Фавизм.

Связан с употреблением в пищу конских бобов (*Vicia faba*) или вдыханием цветочной пыльцы некоторых бобовых. Фавизм может возникать при первом контакте с бобами или наблюдаться у лиц, которые ранее употребляли эти бобы, но проявлений болезни не имели. Среди больных преобладают мальчики. Фавизмом чаще заболевают дети в возрасте от 1 до 5 лет, у детей раннего возраста процесс протекает особенно тяжело. Рецидивы заболевания возможны в любом возрасте. Промежуток времени между употреблением конских бобов и развитием гемолитического криза составляет от нескольких часов до нескольких дней. Развитию криза могут предшествовать продромальные признаки: слабость, озноб, головная боль, сонливость, боли в пояснице, животе, тошнота, рвота. Острый гемолитический криз характеризуется бледностью, желтухой, гемоглобинурией, сохраняющейся до нескольких дней.

5. Бессимптомная форма.

Лабораторные данные

В гемограмме больных с дефицитом Г-6-ФД выявляют нормохромную гиперрегенераторную анемию различной тя-

жести. Ретикулоцитоз может быть значительным, в некоторых случаях достигая 600-800 ‰, появляются нормоциты. Отмечается анизопойкилоцитоз, базофильная пунктация эритроцитов, полихромазия, иногда могут быть видны осколки эритроцитов (шизоциты). В самом начале гемолитического криза, а также в периоде компенсации гемолиза после специальной окраски мазка крови, в эритроцитах можно обнаружить тельца Гейнца—Эрлиха. В период криза, кроме того, отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Биохимически наблюдается повышение концентрации билирубина за счет непрямого, резкое увеличение уровня свободного гемоглобина плазмы, гипогаптоглобинемия.

В костномозговом пунктате выявляется резкая гиперплазия эритроидного ростка, количество эритроидных клеток может достигать 50-75 % от общего числа миелокарицитов, обнаруживаются явления эритрофагоцитоза.

Для верификации недостаточности Г-6-ФД в эритроцитах используют методы прямого определения активности фермента в эритроците. Исследование проводят в периоде компенсации гемолиза.

Для подтверждения наследственной природы заболевания активность Г-6-ФД необходимо определить и у родственников больного.

Дифференциальный диагноз

Проводится с вирусным гепатитом, другими ферментопатиями, аутоиммунной гемолитической анемией.

Дефицит активности пируваткиназы

Дефицит активности пируваткиназы является второй по частоте причиной наследственных гемолитических анемий после дефицита Г-6-ФД. Наследуется аутосомно-рецессивно, проявляется хронической гемолитической (несфероцитарной) анемией, встречается с частотой 1:20 000 в популяции, наблюдается во всех этнических группах.

Патогенез

Из-за недостаточности пируваткиназы в эритроците возникает блок гликолиза, что приводит к недостаточной генерации аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В результате снижения уровня АТФ в зрелом эритроците нарушается транспорт катионов — потеря ионов калия и отсутствие увеличения концентрации ионов натрия в эритроците, вследствие чего снижается концентрация одновалентных ионов и наступает дегидратация клетки.

Клиника

Заболевание может обнаруживаться в любом возрасте, но чаще проявляется в первые годы жизни ребенка. Гемолитические кризы возникают спонтанно или провоцируются инфекционными заболеваниями, лекарственные препараты на усиление гемолиза практически не влияют. Гемолиз локализуется внутриклеточно, происходит равномерно в различных органах, содержащих ретикулоэндотелиальные клетки. У больных выявляется бледность кожных покровов, желтуха, спленомегалия. Клинические проявления варьируют от тяжелого гемолитического процесса до легкой, практически полностью компенсированной анемии.

Лабораторные данные

В гемограмме обнаруживают нормохромную гиперрегенераторную анемию различной степени, отмечаются анизопойкилоцитоз, полихромазия, возможно наличие макроцитов, овалоцитоза, могут обнаруживаться единичные акантоциты или пикноциты. Сфероцитоз и тельца Гейнца в эритроцитах отсутствуют.

Диагноз

Основывается на определении активности пируваткиназы в эритроцитах, как правило, активность снижена до 5–20 % от нормы. Для подтверждения наследственной природы заболевания необходимо обследовать родителей и родственников больных.

Дефицит активности глюкозофосфатизомеразы (ГФИ)

Это третья по частоте причина несфероцитарной гемолитической анемии.

Заболевание распространено повсеместно. Наследование аутосомно-рецессивное; гемолиз локализуется внутриклеточно.

ГФИ является вторым ключевым ферментом в анаэробном пути утилизации глюкозы — фермент превращает глюкозо-6-фосфат во фруктозо-6-фосфат (Ф-6-Ф).

Клиника

У гетерозиготов активность **ГФИ** в эритроцитах составляет 40-60 % от нормы, болезнь протекает бессимптомно. У гомозиготов активность фермента составляет 14-30 % от нормы, заболевание протекает в виде гемолитической анемии. Первые проявления болезни могут наблюдаться уже в неонатальном периоде — отмечаются выраженная желтуха, анемия, спленомегалия. В более старшем возрасте гемолитическая анемия выражена различно — от легкой до тяжелой степени. Гемолитические кризы провоцируются интеркуррентными заболеваниями. Поскольку **ГФИ** содержится и в других тканях, наряду с гемолитической анемией могут наблюдаться мышечная гипотония, задержка умственного развития.

Диагноз

Диагноз основывается на определении активности **ГФИ** в эритроцитах. Наследственный характер заболевания подтверждают обследованием родителей и родственников больного.

Наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии)

Гемоглобинопатии — это наследственно обусловленные аномалии синтеза гемоглобинов человека, проявляющиеся

либо изменениями первичной структуры молекулы гемоглобина («качественные» гемоглобинопатии), либо нарушением соотношения или отсутствием синтеза одной из глобиновых цепей с неизменной первичной структурой («количественные» гемоглобинопатии). Гемоглобинопатии наследуются аутосомно-доминантно, клинические проявления чрезвычайно вариабельны — от бессимптомных форм (латентное носительство аномального гемоглобина) до тяжелых, с постоянными признаками гемолитической анемии.

Клиническая классификация гемоглобинопатии [Токарев Ю. Н., 1983]

1. Гемоглобинопатии, обусловленные аномалией первичной структуры молекулы гемоглобина (качественные или структурные гемоглобинопатии):
 - 1) серповидно-клеточная болезнь, включающая собственно серповидно-клеточную анемию и ее варианты (гемоглобинопатия S-группы);
 - 2) гомозиготные гемоглобинопатии (СС, ЕЕ и др.), характеризующиеся относительно доброкачественным течением;
 - 3) гемоглобинопатии, при которых аномальные молекулы ведут к нарушению способности эритроцитов переносить кислород (заболевания, обусловленные наличием гемоглобинов М-группы);
 - 4) врожденные (так называемые несфероцитарные) гемолитические анемии, обусловленные присутствием нестабильных гемоглобинов (Цюрих, Кельн);
 - 5) бессимптомные гемоглобинопатии (HbG, Дагестан и другие).
2. Гемоглобинопатии, вызванные снижением синтеза полипептидных цепей, входящих в состав нормальных гемоглобинов (количественные гемоглобинопатии или талассемии):

- 1) вызванные нарушением синтеза α -цепи: α -талассемия и заболевания, обусловленные наличием гемоглобинов H и Барта;
- 2) вызванные нарушением синтеза β -цепи: β -талассемия.
3. Гемоглобинопатии, обусловленные двойными гетерозиготными состояниями (по гену талассемии и гену одной из аномалий структуры гемоглобина) — гемоглобинопатии ETh, CTh и пр.
4. Аномалии гемоглобина, не сопровождающиеся развитием заболеваний:
 - 1) наследственное персистирование фетального гемоглобина;
 - 2) другие виды (связанные с хромосомными нарушениями и др.).

Установлено, что на земном шаре насчитывается около 240 млн человек, страдающих гемоглобинопатиями. Ежегодно в мире рождается и умирает 200 тыс. больных детей (ВОЗ, 1983).

Серповидно-клеточные гемоглобинопатии

Широко распространены среди жителей тропической Африки и в некоторых областях Индии, реже встречаются в странах Средиземноморья, Ближнего и Среднего Востока, в Америке. В связи с широкой миграцией населения в последнее время стали встречаться и в Западной Европе.

Основной дефект при данной патологии заключается в выработке HbS в результате спонтанной мутации и делеции гена β -глобина на хромосоме 11, что приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в положении VI β -полипептидной цепи ($\alpha_2, \beta_2, 6$ вал). Дезоксигенация обуславливает откладывание дезоксигенированных молекул аномального гемоглобина в виде мононитей, которые в результате агрегации превращаются в кристаллы, изменяя тем самым мембрану эритроцитов, что, в конечном итоге, сопровожда-

ется формированием серповидных клеток. Считается, что наличие в организме гена серповидно-клеточной анемии придает больному определенную степень резистентности к малярии.

Носительство признака серповидно-клеточной анемии (гетерозиготная форма, AS)

Наличие у человека гена серповидно-клеточной анемии в гетерозиготном состоянии обычно сопровождается доброкачественным течением заболевания. Среди афроамериканцев примерно 8 % гетерозиготы по HbS. Отдельные эритроциты носителей аномального признака содержат смесь нормального гемоглобина (HbA) и серповидного гемоглобина (HbS). Доля HbS составляет от 20 до 45 %. При такой пропорции в физиологических условиях процесс «серпления» не возникает. Состояние носительства признака серповидно-клеточной анемии не оказывает влияния на продолжительность жизни. Носителям следует избегать ситуаций, которые могут сопровождаться гипоксией (полеты на самолетах, подводное плавание).

Серповидно-клеточная анемия

Серповидно-клеточная анемия (СКА) — это тяжелая хроническая гемолитическая анемия, возникающая у лиц гомозиготных по серповидному гену, сопровождающаяся высоким уровнем смертности. Чаще всего это заболевание встречается у выходцев из Африки. Частота СКА составляет 1 : 625 новорожденных. Гомозиготы не синтезируют HbA, их эритроциты содержат 90-100 % HbS.

Патогенез

Замещение глутаминовой кислоты валином приводит к тому, что при pH 8,6 у HbS вместо отрицательного электрического заряда, характерного для HbA, появляется нейтральный, а это усиливает связь одной молекулы гемоглобина с другой. Смена заряда приводит к развитию у всей молекулы HbS структурной неустойчивости и к уменьше-

нию растворимости восстановленной (отдавшей кислород) формы HbS. Установлено, что НБА, отдавший кислород, растворим в воде меньше НБА, насыщенного кислородом. Растворимость HbS, отдавшего кислород, уменьшается в 100 раз. Внутри эритроцита гемоглобин переходит в состояние геля, а при пониженном парциальном давлении кислорода осаждается в виде тактоидов — веретенообразных остроконечных кристаллов. Тактоиды растягивают эритроциты, придавая им серповидную форму и способствуя их разрушению. Появление серповидных эритроцитов значительно повышает вязкость крови, что в свою очередь уменьшает скорость кровотока и приводит к закупорке мелких капилляров. Образованию геля внутри эритроцита кроме гипоксии способствует ацидоз (уменьшение показателя pH от 8,5 до 6,5 снижает степень сродства гемоглобина к кислороду) и повышение температуры (до 37,0 °C).

Образование серповидных клеток имеет значение в дальнейшем патогенезе болезни. S-эритроцит теряет пластичность, подвергаясь гемолизу, повышается вязкость крови, возникают реологические нарушения, поскольку серповидные эритроциты застревают в капиллярах с последующими тромбозами (окклюзией) сосудов. В кровоснабжаемых участках тканей вследствие тромбозов возникают инфаркты, сопровождаемые гипоксией, которая в свою очередь способствует образованию новых серповидно-клеточных эритроцитов и гемолизу. Патогенез СКА представлен на схеме 8.

Клиническая картина

Заболевание протекает в виде эпизодов болевых приступов (кризов), связанных с окклюзией капилляров в результате спонтанного «серпления» эритроцитов, чередующихся с периодами ремиссии. Кризы могут провоцироваться интеркуррентными заболеваниями, климатическими условиями, стрессами, возможно спонтанное возникновение кризов.

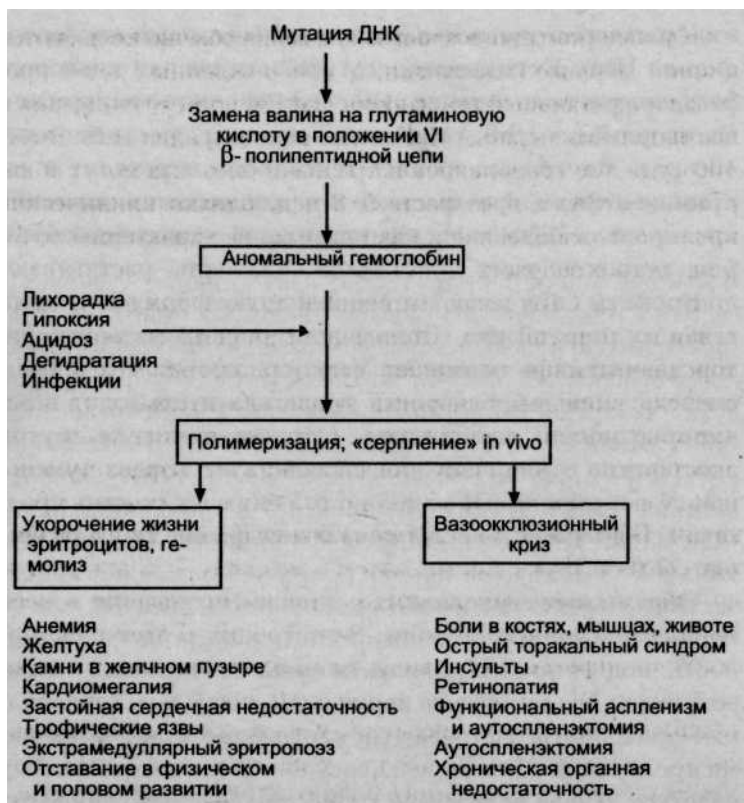


Схема 8. Патогенез серповидно-клеточной анемии [Pearson M. A., 1985].

Клинические проявления заболевания обычно появляются к концу первого года жизни. У новорожденных детей преобладает фетальный гемоглобин (HbF), по мере снижения в постнатальном периоде HbF растет концентрация HbS. Внутрисосудистое «серпление» и признаки гемолиза могут обнаруживаться уже в возрасте 6-8 нед, однако клинические проявления заболевания, как правило, не характерны до 5-6-месячного возраста.

Больные СКА имеют типичный только для этого заболевания внешний вид: удлинённый нижний сегмент тела, дорсальный кифоз и люмбальный лордоз, готическое небо, выступающий лоб, башенный череп, значительное удлинение конечностей, которое зависит от замедления процессов окостенения в эпифизах, общей задержки созревания костей. Характерно отставание в физическом и половом развитии. В возрасте до 2 лет показатели физического развития соответствуют норме, затем в возрасте 2—6 лет рост и вес значительно замедляются, причем отставание в весе выражено в большей степени, чем в росте. К концу подросткового периода больные дети обычно догоняют здоровых по росту, отставание в весе сохраняется. Отмечается задержка полового созревания, у мальчиков пубертатный возраст наступает в 16-18 лет, у девочек — в 15-17 лет. Уровень интеллектуального развития у больных нормальный.

У всех больных наблюдается бледность кожи и слизистых, желтушность, усиливающаяся с возрастом. Начиная с 6 мес жизни у больных пальпируется селезенка, в начале заболевания размеры селезенки увеличены значительно, на более поздних этапах, вследствие развития фиброза на фоне повторных инфарктов, селезенка уменьшается в размерах (аутоsplenэктомия) и у детей старше 6 лет splenомегалию обнаруживают редко. Хотя размеры селезенки в начале заболевания значительно увеличены, клинически отмечается функциональный гипосplенизм. Лабораторно при функциональном гипосplенизме в периферической крови возможен транзиторный тромбоцитоз, в эритроцитах обнаруживают тельца Жолли. У больных с аутоsplenэктомией

появляются мишеневидные клетки и акантоциты. У части детей имеется гепатомегалия. Нередко выявляется кардиомегалия. Характерна аденопатия, инволюция миндалин у таких детей происходит медленно. У больных уже к возрасту 3-4 лет возможно развитие желчнокаменной болезни, частота холелитиаза у больных в возрасте 2-4 лет составляет 12 %, в возрасте 15—18 лет — 42 % ; довольно часто встречается язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Заболевание протекает хронически, больные тяжелой формой СКА живут около 20 лет. Периодически отмечаются острые состояния — кризы. Различают два типа кризов: клинические (болевые или вазоокклюзионные), при которых показатели состава гемоглобина и ретикулоцитов в основном не отличаются от нормы; гематологические, с резким снижением уровня гемоглобина и ретикулоцитозом. Нередко кризы сочетаются.

Клинические кризы (болевые, вазоокклюзионные, ревматоидные и абдоминальные) являются наиболее частым вариантом заболевания. Могут быть спровоцированы инфекциями или возникают спонтанно. Болевой синдром связан с возникновением инфарктов вследствие окклюзии сосудов серповидными эритроцитами. Инфаркты могут быть в костном мозге, костях и надкостнице, периартикулярных тканях суставов. Основной признак вазоокклюзионных кризов — боль различной интенсивности, сопровождающаяся температурной реакцией, отеком в области поражения, воспалительной реакцией. Первым проявлением заболевания в грудном возрасте может стать симметричное болезненное опухание кистей рук и стоп (вследствие окклюзии плюсневых и пястных костей) — серповидно-клеточный дактилит. Рентгенологически является деструкция костной ткани, сопровождающаяся периостальной реакцией. У больных старшего возраста отмечаются болезненность и опухание крупных суставов и окружающих их тканей. Инфаркты анатомических структур, располагающихся в полости живота, приводят к возникновению абдоминальных болей, напоминающих клинику острого живота. Серьезную опасность представляют

острые неврологические нарушения, отмечающиеся примерно у 25 % больных, в том числе припадки, тромботические и геморрагические инсульты, транзиторные ишемические приступы. Мозговые инсульты — результат окклюзии крупного сосуда, возникают в основном у детей (примерно у 7 % больных; частота в среднем составляет 1,7 % в год в течение первых 20 лет жизни, причем частота инсультов максимальна у детей в возрасте 5-10 лет), могут оставлять после себя необратимые последствия в виде гемиплегий и в 70 % случаев при отсутствии лечения рецидивируют в течение 3 лет. У взрослых больных возможно возникновение острых геморрагических инсультов в результате неоваскуляризации и образования аневризм сосудов головного мозга. Развиваются инфаркты легких, которые трудно дифференцировать от пневмонии, у больного отмечаются одышка, кровохарканье. У детей острый торакальный синдром отличается более тяжелым течением и является самой частой причиной гибели больных. Смерть наступает в результате прогрессирующей дыхательной недостаточности и множественных инфарктов внутренних органов. Острый торакальный синдром вызван появлением в микрососудистом русле легких серповидных клеток и проявляется нарушениями дыхания, болью в грудной клетке или животе, лихорадкой. Данные рентгенографии грудной клетки в момент возникновения синдрома, как правило, нормальные, но впоследствии часто обнаруживают инфильтраты (при тяжелом течении поражаются несколько долей). В 50 % случаев предрасполагающими факторами являются инфекции верхних дыхательных путей, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*; в 15 % случаев причиной развития ОТС может быть жировая эмболия легких. В костном мозге возникают некрозы, инфаркты, развивается жировая эмболия, для которой характерны лихорадка, беспокойство, тревога, расстройство сознания, кома и другие нарушения психоневрологического статуса. Могут отмечаться тромбоцитопения и клиническая картина ДВС-синдрома. Большое значение придается исследованию глаз-

ного дна — жировые эмболы обнаруживаются в сосудах сетчатки. Проявлением вазоокклюзионного криза является также острая патология мочеполовой системы. Рецидивирующий приапизм наблюдается более чем у 50 % мужчин с СКА. Предрасполагающими к возникновению приапизма факторами являются половой акт, мастурбация, инфекции, локальная травма. Лечение приапизма должно быть начато в течение первых 12 часов, назначают заменные переливания крови с целью уменьшения эрекции, предотвращения рубцевания и развития импотенции. Если консервативное лечение неэффективно, прибегают к хирургическому вмешательству, обеспечивающему декомпрессию пещеристых тел. Появление серповидных клеток в мозговом слое почки обуславливает возникновение некроза почечных сосочков и гематурии. Окклюзия серповидными эритроцитами сосудов печени проявляется болевым синдромом, имитирующим острый холецистит или вирусный гепатит, выраженной гепатомегалией, резким нарастанием билирубина (главным образом, прямого) и активности аминотрансфераз. Возможны фулминантная печеночная недостаточность, массивный холестаз, развитие энцефалопатии и шока, что требует заменного переливания крови.

У больных СКА выявляют изменения в системе гемостаза. Отмечаются гиперкоагуляция, выраженная внутрисосудистая активация и агрегация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, повышение концентрации фибриногена, дефицит протромбинов С и S, что значительно увеличивает риск возникновения тромбозов. Изменения в системе гемостаза имеют значение в генезе вазоокклюзионных кризов.

Гематологические кризы встречаются чаще у детей. Выделяют 4 вида кризов: апластический, гемолитический, мегалобластный и секвестрационный.

Наиболее тяжелый — апластический криз. Может наблюдаться в любом возрасте. Провоцируется инфекцией, вызванной парвовирусом В19. В результате временного прекращения образования эритроцитов резко падает уровень

гемоглобина (<10 г/л), исчезают ретикулоциты. Наступает аплазия только эритроидного ростка. Отмечаются бледность кожи и слизистых оболочек, лихорадка, боли. Могут быть признаки сердечной недостаточности. Заканчивается спонтанно через 10-14 дней, в периферической крови появляются нормоциты и ретикулоциты, количество которых может достигать 500-600 %₀; постепенно повышается уровень гемоглобина.

Гемолитический криз развивается в результате резкого гемолиза эритроцитов. Кроме бледности и лихорадки для этого криза характерно нарастание желтушности. Чаше всего возникает у больных, одновременно страдающих дефицитом Г-6-ФД, провоцируется приемом лекарств или острыми инфекциями.

Мегалобластный криз — отмечается резкое снижение гемоглобина и ретикулоцитов, в костном мозге выявляется мегалобластная гиперплазия эритроидного ростка. При этом кризе большое значение придается хроническому дефициту фолиевой кислоты.

Секвестрационный криз происходит при захвате серповидных эритроцитов селезеночными синусами, которые являются местом гибели аномальных эритроцитов; обусловлен острым застоем больших количеств крови в селезенке и печени. Наблюдается у детей в возрасте от 5 мес до 2 лет. Селезенка значительно увеличивается в размерах, при этом нарастают признаки циркуляторного коллапса. Данный криз может стать причиной гибели ребенка. Если быстро начата терапия в виде регидратационных мероприятий и трансфузий эритроцитарной массы, большая часть секвестрированной крови подвергается ремобилизации.

При СКА за счет повторяющихся вазоокклюзионных кризов и хронического гемолиза отмечаются выраженные хронические изменения во многих органах. Нарушения со стороны сердца проявляются тахикардией, одышкой. Сердце устойчиво к окклюзионным поражениям вследствие того, что сокращение миокарда облегчает прохождение дефектных эритроцитов по сосудам, питающим орган,

и это предотвращает развитие тромбов. Однако в результате постоянной гипоксии (хроническая анемия) развивается кардиомегалия, постепенно прогрессируют вторичный фиброз и гемосидероз миокарда. При обследовании по результатам ЭКГ обнаруживают синусовую тахикардию, левограмму, гипертрофию левого желудочка, инверсию зубца Т; рентгенологически отмечается увеличение всех полостей сердца, выбухание легочной артерии; при эхокардиографии выявляется дилатация и левого, и правого желудочков. У больных старшего возраста развивается легочная гипертензия и легочное сердце. Рецидивирующие легочные инфаркты у ряда больных становятся причиной фиброза легких. Возникновение ацидоза и гиперосмолярности мозгового слоя почек связано с образованием серповидных клеток, поэтому у всех больных СКА рано возникает хроническая патология почек. Почки вследствие ишемии поражаются вторичным гломерулонефритом, диффузный фиброз канальцев и клубочков почек приводит к прогрессирующему ухудшению функции почек (первым проявлением облитерации сосудов мозгового слоя почек является гипостенурия, обнаруживаемая уже к 10 годам жизни); нарушение концентрационной способности почек делает больных с СКА особенно чувствительными к дегидратации. Дефекты канальцев могут проявляться в виде тубулярного ацидоза и гиперкалиемии. В некоторых случаях наблюдается нефротический синдром. Поражение печени проявляется хронической гепатомегалией; зоны некроза в печени в последующем фиброзируются, гепатопатия может перейти в цирроз. Возможно развитие посттрансфузионного гепатита. Вследствие окклюзии сосудов мозга отмечаются неврологические нарушения: дефекты речи, нарушения походки, гемипарезы. Нередки поражения глаз с осложнениями в виде отслойки сетчатки. Развивающиеся патологические процессы зависят от локализации поражения. У младших детей из-за развития анастомозов в подкожной клетчатке поражение кожи (трофические язвы нижних конечностей) не встречается, у старших детей и взрослых на-

рушения кровоснабжения могут вызывать некроз кожи. Функциональный гипоспленизм при СКА повышает восприимчивость к бактериальным инфекциям, вызванным пневмококками, менингококками, *H. Influenzae*, сальмонеллами и *E. Coli*. Во всех возрастных группах нередки тяжелые инфекции — пневмония, менингит, остеомиелит, сепсис, в том числе уросепсис. Периодом максимального риска гибели от тяжелых инфекций являются первые 5 лет жизни.

Лабораторные данные

В гемограмме выявляют нормохромную гиперрегенераторную анемию — концентрация гемоглобина обычно составляет 60~80 г/л, число ретикулоцитов 50-150 %₀. В мазках периферической крови обычно содержатся эритроциты, подвергшиеся необратимому «серплению» — серповидные эритроциты; обнаруживаются также анизо- и пойкилоцитоз, полихроматофилия, овалоцитоз, микро- и макроцитоз, встречаются кольца Кебота и тельца Жолли. Общее число лейкоцитов повышено до $12-20 \times 10^9/\text{л}$, наблюдается нейтрофилез; число тромбоцитов повышено, скорость оседания эритроцитов снижена.

Биохимически отмечается гипербилирубинемия, изменение печеночных проб, гипергаммаглобулинемия, возможно повышение уровня сывороточного железа. Отмечается повышение осмотической стойкости эритроцитов.

В стерильном пунктате обнаруживается выраженная гиперплазия эритроидного ростка, нередко изменения по мегалобластному типу.

Для постановки диагноза решающее значение имеют исследования эритроцитов и гемоглобина. Простым и быстро выполнимым тестом на присутствие HbS является метод определения серповидных эритроцитов при их дезоксигенации или воздействии восстановителей (метабисульфита натрия). Применяя эти методы исследования, можно индуцировать «серпление» практически 100 % эритроцитов как при СКА, так и при носительстве признака. Для обнаружения HbS в эритроцитах можно использовать

Дифференциальный диагноз серповидно-клеточной анемии с гетерозиготными
гемоглобинопатиями [Lanzkowsky P., 2000]

Синдром	Клиническая тяжесть анемии	Сплено- мегалия	Средний уро- вень Hb (г/л)	Средний Ht (%)	MCV	£ 2	Морфология эритроцитов	Электро- форез гемогло- бинов
AS	Бессимп- томное течение	(-)	Нор- ма	Нор- ма	Нор- ма	Нор- ма	Единичные мишеневидные клетки	35-44 % S; 55-60% A; F
SS	Тяжелая	Дети ран- него воз- раста (+) старшие(-)	75	22	85	5_ 30	Серповидные эритроциты (4+); много мишеневидных клеток; нормоциты	80-96 % S; 2-20 % F
SC	Легкая/ умеренная	(+)	ПО	33	80	2-6	Серповидные эритроциты (1+); много мишеневидных эритроцитов	50-55 % S; 45-50% C;F
s/p- талассемия	Умеренная/ тяжелая	(+)	85	28	65	3- 20	Серповидные эритроциты (3+); выра- женная гипохромия и микроцитоз; много мишеневидных клеток; нормоциты	50-85 % S; 2-30 % F; >3.5 % A ₂

Окончание табл. 41

Синдром	Клиническая тяжесть анемии	Сплено- мегалия	Средний уро- вень Hb (г/л)	Средний Ht (%)	MCV	£ 2	Морфология эритроцитов	Электро- форез гемогло- бинов
s/p⁺- талассемия	Легкая/ умеренная	(+)	100	32	72	2-6	Серповидные эритроциты (1+); легкий микроцитоз и гипохромия; много мишеневидных клеток	50-80 % S; 10-30% A; 0-20 % F; <3,5 % A ₂
SS/a- талассемия-1	Легкая/ умеренная	(+)	100	27	70	5- 10	Серповидные эритроциты (2+); легкие гипохромия и микроцитоз	80-100% S; 0-20 % F
S/НПФГ (на- следственное персистирова- ние фетально- го гемогло- бина	Бессимп- томное течение	(-)	140	40	85	1-3	Серповидных эритроцитов нет; иногда таргетные клетки	60-80 % S; 15-35 % F

тесты на растворимость, основанные на том факте, что растворимая форма HbS представляет собой нерастворимое вещество, преципитаты которого вызывают помутнение растворов. Окончательный вывод о принадлежности гемоглобина можно сделать при проведении электрофоретического исследования. Эритроциты больных СКА в возрасте 1 года и старше содержат около 90 % HbS, 2-10 % HbF и нормальное количество HbA₂. HbA у этих больных вообще отсутствует. Каждый из родителей больного обязательно является носителем или серповидного признака, или одного из серповидных вариантов, или талассемии.

Дифференциальный диагноз

Проводится с гетерозиготными гемоглобинопатиями (табл. 41).

Прогноз

Длительность жизни больных зависит от тяжести клинических проявлений болезни и имеющихся осложнений. При современном уровне терапии 85 % больных доживают до 20 лет.

Основные причины гибели больных:

1. Инфекции: сепсис, менингит. Риск развития сепсиса или менингита у детей младше 5 лет составляет более 15 %, летальность в этой группе достигает 30 %.
2. Органная недостаточность: поражение сердца, печени, почек.
3. Тромбозы сосудов жизненно-важных органов: прежде всего, легких и мозга.

Факторы, улучшающие прогноз у больных СКА:

1. Уровень Hb F
 - 1) уровень Hb F > 10 % обеспечивает защиту от инсультов;
 - 2) уровень Hb F > 20 % защищает от болевых кризов и легочных осложнений.
2. Наличие а-талассемии, которая уменьшает интенсивность гемолиза.
3. Социально-экономические факторы.

Другие виды гемоглобинопатии

Гемоглобинопатия С

Чаще всего встречается у выходцев из Западной Африки, составляет 2 % от всех гемоглобинопатии. Основной дефект: замена лизина на глутаминовую кислоту в (3-полипептидной цепи.

При гетерозиготном состоянии (НЬАС) клинические проявления отсутствуют, но в периферической крови имеется большое количество мишеневидных клеток. У гомозиготных лиц (НЬСС) отмечаются легкая гемолитическая анемия, спленомегалия, часто желчнокаменная болезнь. В периферической крови обнаруживают большое количество мишеневидных эритроцитов, сфероцитоз, иногда — кристаллы НЬ С в эритроцитах. При электрофорезе НЬ обнаруживают НЬС. Лечение симптоматическое.

Гемоглобинопатия D

НЬ D представлен несколькими вариантами аномальных гемоглобинов. При синдромах НЬ D процесс «серпления» отсутствует. Гомозиготные состояния (НЬ DD) характеризуются умеренной гемолитической анемией, спленомегалией.

Гемоглобинопатия E

Встречается у жителей Таиланда, Бирмы, Вьетнама, Узбекистана, Таджикистана, Азербайджана. Гомозиготное состояние (НЬЕЕ) характеризуется умеренной гемолитической анемией в сочетании со спленомегалией. В периферической крови — большое количество мишеневидных клеток. У гетерозиготов анемия отсутствует, отмечаются мишеневидные клетки с 20-50 % НЬЕ.

Нестабильные гемоглобинопатии

В отличие от замещения аминокислот в гемоглобинах S и C, которые влияют на полярность наружной поверхности молекулы гемоглобина и ведут к полимеризации (НЬS) или кристаллизации (НЬC), замещение в нестабильных гемо-

лобинах происходит внутри полости, или «кармана», гема в а- или Р-полипептидных цепях. Замещение в этой зоне прикрепления гема вызывает резкую неустойчивость молекулы и приводит к хронической несфероцитарной гемолитической анемии, которая характеризуется усиленной тенденцией к образованию телец Гейнца, изменением цвета мочи (темно-коричневая) вследствие дипирролурии, и, в некоторых случаях, к медикаментозному гемолизу, очень сходному с гемолизом при дефиците Г-6-ФД. Эти анемии наследуются по аутосомно-доминантному типу. Обычно каждый вариант называется по городу, где впервые был обнаружен (НЬ Кельн, НЬ Гаммерсмит, НЬ Цюрих, НЬ Генуя, НЬ Сидней, НЬ Санта Ана, НЬ Сабина, НЬ Москва и так далее).

Нестабильным гемоглобинам родственны М-гемоглобины. При этих расстройствах замещение также происходит в области прикрепления гема, что ведет к усиленному превращению двухвалентного железа гема в трехвалентное железо; в результате накапливается метгемоглобин и наблюдается цианоз, а не гемолиз. В какой-то мере признаки этих заболеваний совпадают, так как при большинстве форм гемолитической анемии нестабильных гемоглобинов повышено образование метгемоглобина.

В некоторых нестабильных гемоглобинах и в некоторых М-гемоглобинах обнаружено также изменение аффинности к кислороду. Повышение аффинности к кислороду увеличивает тканевую гипоксию и усиливает стимуляцию эритропоэтина при данной степени анемии. Это может обеспечить более эффективную кроветворную реакцию на гемолиз, но может также усилить симптомы анемии.

Клинические проявления нестабильных гемоглобинопатии:

1. Хроническая несфероцитарная гемолитическая анемия различной степени тяжести (от легкой до тяжелой).
2. Внутриэритроцитарные включения (тельца Гейнца).
3. Дипирролурия.

4. Медикаментозно-индуцированная гемолитическая анемия.
5. Метгемоглобинурия.
6. Цианоз.
7. Полнцитемия.
8. Хроническая гемолитическая анемия с нормальным электрофорезом гемоглобинов.
9. Различная эффективность спленэктомии.

Лабораторные данные при нестабильных гемоглобинопатиях:

1. Хроническая гемолитическая анемия с нормальной морфологией эритроцитов, нормальным содержанием ферментов в эритроцитах, нормальным электрофорезом гемоглобинов.
2. Преципитирование гемоглобина в гемолизате после 3-часового нагревания при 50 °С.
3. Наличие телец Гейнца в эритроцитах при суправитальной окраске метиленовым синим.
4. Повышение уровня метгемоглобина.
5. Дипирролурия.

Метгемоглобинемия

Метгемоглобин в отличие от обычного гемоглобина содержит не восстановленное железо (Fe^{2+}), а окисленное (Fe^{3+}) и в процессе обратимой оксигенации оксигемоглобин (Hb O_2) частично окисляется в метгемоглобин (Mt Hb). За сутки *in vivo* происходит окисление 0,5-3 % Hb O_2 от общего количества гемоглобина, но под влиянием метгемоглобинредуктазы (НАДН-зависимая редуктаза) железо Mt Hb быстро восстанавливается и уровень Mt Hb в крови не превышает 0,5-2 %. Активность метгемоглобинредуктазы существенно снижена у здоровых доношенных новорожденных и очень низка у недоношенных детей. Повышение активности до уровня у взрослых происходит к 4 мес жизни. Когда уровень Mt Hb составляет 15 % от

общего гемоглобина, кожа становится смуглой и кровь приобретает коричневую, шоколадную окраску.

Классификация метгемоглобинопатий:

1. Наследственные

1) М-гемоглобинопатия — происходит синтез аномальных глобинов, содержащих α - или ρ - цепи в окисленной форме (обусловлены замещением либо проксимального, либо дистального гистидинов в аномальной цепи на тирозин)

2) ферментопатии — отмечается очень низкая активность (или отсутствие) метгемоглобинредуктазы.

2. Приобретенные.

При всех формах метгемоглобинемии наблюдается генерализованный грифельно-серый цианоз при отсутствии изменений ногтевых фаланг пальцев в форме «барабанных палочек» и сердечно-легочных поражений. В тяжелых случаях, когда более 50 % гемоглобина имеет форму метгемоглобина, больные жалуются на одышку при физической нагрузке, утомляемость и сильные головные боли. Может наблюдаться также застой в венах конъюнктивы и сетчатки.

М-гемоглобинемия. При мутации в α -цепи глобина дети цианотичны с рождения, при мутации в ρ -цепи цианоз появляется с 3-6 мес жизни, когда происходит замена основной части Hb F на Hb A.

Наследственная ферментопеническая метгемоглобинемия. Наследуется аутосомно-рецессивно, частота гетерозиготного носительства около 1 % в популяции. Среди некоторых народов частота гетерозиготного носительства дефицита метгемоглобинредуктазы значительно выше, в частности среди якутов — 7 % [Токарев Ю. Н., 1983]. У гомозигот с рождения выявляется цианоз кожи и видимых слизистых оболочек, особенно заметный в области губ, носа, мочек ушей, ногтевого ложа, полости рта. Спектр окрашивания варьирует от серо-зеленого до темно-фиолетового. Заболевание имеет доброкачественный характер. Количество эритроцитов и уровень гемоглобина в единице крови повышен, но из-за того, что Mt Hb не способен к

оксигенации, ткани испытывают гипоксию, то есть имеется «скрытая» анемия.

При наследственных вариантах метгемоглобинемии гемолиза нет, но он может возникать при приобретенных метгемоглобинемиях.

Приобретенные метгемоглобинемии развиваются у гетерозигот наследственной ферментопенической метгемоглобинемии, лиц с гемоглобинопатиями. При использовании долго хранившихся лекарств, в том числе фенаcetина, сульфаниламидов, анилина и его дериватов, а также воды и продуктов с большим количеством нитратов и нитритов (колодезная вода, а иногда и водопроводная вода, колбаса, баночные мясные консервы, овощи, фрукты, выращенные с использованием нитритных и нитратных удобрений).

Диагноз

Основан на исключении врожденных пороков сердца синего типа, заболеваний легких и надпочечников, протекающих с цианозом. Наличие Mt Hb в крови подтверждается довольно простой пробой — на фильтровальную бумагу наносится капля крови больного и рядом — капля крови здорового человека. Обычная венозная кровь на воздухе становится красной из-за Hb O₂, тогда как при метгемоглобинемии кровь остается коричневой. При положительной пробе обследование расширяют: определение уровня Mt Hb циангемоглобиновым методом, активность метгемоглобинредуктазы, электрофорез гемоглобинов.

Лечение

При М-гемоглобинопатиях лечения обычно не требуется.

При ферментопатии у новорожденных и грудных детей назначают аскорбиновую кислоту по 0,1-0,15 x 3 раза в день внутрь или рибофлавин по 0,01 x 2-3 раза в день внутрь. Возможно введение метиленового синего (препарат «Хромосмон») в дозе 1 мг/кг внутривенно. Уровень Mt Hb через 1 час нормализуется, но уже через 2-3 часа вновь повышается, поэтому препарат дают в той же дозе 3 раза в день. После первых месяцев жизни лечения обычно не требуется.

Талассемии (мишеневидно-клеточные анемии)

Талассемии — это гетерогенная группа наследственно обусловленных гипохромных анемий, имеющих различную тяжесть течения, в основе которых лежит нарушение структуры цепей гемоглобина. Многочисленные типы талассемии с разнообразными клиническими и биохимическими проявлениями связаны с дефектом в любой из полипептидных цепей (α , β , γ , 5). В отличие от гемоглобинопатии при талассемиях отсутствуют нарушения в химической структуре гемоглобина, но имеется искажение количественных соотношений HbA и HbF. При некоторых типах α -талассемий встречаются тетрамерные формы, такие как HbH (β^4), Hb Bart's (γ^4). Синтез полипептидных цепей может полностью отсутствовать, что отмечается при β^0 типе β -талассемии, или характеризоваться частичной недостаточностью (β^+ тип).

Молекулярный патогенез синдрома талассемии выражается в избыточном синтезе α - или β -цепей гемоглобина. Установлена корреляция между избытком синтезируемых α -цепей при β -талассемии и выживаемостью эритроидных клеток. Пониженная выживаемость эритроидных клеток с избыточным синтезом α -цепей при большой форме β -талассемии приводит к неэффективному эритропоэзу.

Доказано, что изолированные цепи гемоглобина, особенно α -цепи, более лабильны и менее устойчивы к денатурирующим воздействиям по сравнению с тетрамером гемоглобина. Их окисление и последующая агрегация вызывают повреждение мембраны. Этот процесс сопровождается перекисным окислением липидов и белков мембраны эритроцитов высокоактивными свободными радикалами кислорода, образующимися при самоокислении изолированных цепей. Оба процесса вызывают гибель эритроидной клетки.

β -Талассемия

Это наиболее часто встречающаяся форма талассемии, обусловленная снижением продукции β -цепей.

Данный ген распространен среди представителей этнических групп, проживающих в средиземноморском бассейне, особенно в Италии, Греции и на средиземноморских островах, а также в Турции, Индии и Юго-Восточной Азии. От 3 до 8 % американцев итальянского или греческого происхождения и 0,5 % американцев негроидного происхождения являются носителями гена Р-талассемии. Отдельные спорадические случаи заболевания встречаются во всех районах земного шара, они являются спонтанно возникшими мутациями или занесены из районов с большой частотой р-талассемийного гена. Эндемичными по талассемии являются ряд районов Азербайджана и Грузии. Подобно серповидно-клеточному гену, ген талассемии сочетается с повышенной резистентностью к малярии, что может объяснить географический характер распространенности этого заболевания.

Этиология

Р-талассемия обусловлена рядом мутаций в локусе Р-глобина на хромосоме 11, нарушающих синтез Р-глобиновой цепи. Описано более 100 мутаций, приводящих к блокаде разных стадий экспрессии гена, включая транскрипцию, процессинг мРНК и трансляцию. Промоторные мутации, ограничивающие транскрипцию мРНК, и мутации, нарушающие сплайсинг мРНК, обычно снижают синтез Р-цепи (Р⁺-талассемия), в то время как нонсенс-мутации в зоне кодирования, вызывающие преждевременную остановку синтеза Р-глобиновых цепей, приводят к полному их отсутствию (Р⁻-талассемия).

Патогенез

Патогенез Р-талассемии связан как с неспособностью синтезировать адекватное количество нормального гемоглобина, так и с наличием относительно нерастворимых тетрамеров α -цепи, которые образуются из-за недостаточного числа Р-цепей. Вследствие неадекватного синтеза гемоглобина возникает гипохромная микроцитарная анемия, а в результате несбалансированного накопления α -глобиновых цепей образуются α_4 -тетрамеры, которые преципитируют в

развивающихся и зрелых эритроцитах. Клетки ретикуло-эндотелиальной системы удаляют внутриклеточные преципитаты гемоглобина из эритроцитов, что приводит к повреждению последних, сокращению продолжительности их жизни и разрушению эритрокариоцитов в костном мозге, а ретикулоцитов и эритроцитов периферической крови в селезенке, развитию гемолиза. При ρ^1 -талассемии в эритроцитах происходит избыточное накопление фетального гемоглобина (HbF , OCS_2), у части больных также отмечается повышение содержания HbA_2 ($\alpha_2\text{S}_2$). HbF обладает повышенным сродством к кислороду, в результате нарастает тканевая гипоксия, нарушаются рост и развитие ребенка. Гемолиз приводит к выраженной эритроидной гиперплазии и значительному расширению объема зон кроветворения, что в свою очередь вызывает аномалии скелета. Неэффективный эритропоэз (деструкция эритрокариоцитов в костном мозге) индуцирует повышенное всасывание железа, поэтому даже у больных талассемией, не получавших гемотрансфузии, может развиваться патологическая перегрузка железом.

Клиническая картина

Выделяют большую, промежуточную и малую формы β -талассемии.

1. Большая талассемия (анемия Кули) — это гомозиготная по аллелю ρ^* форма (J-талассемии, протекающая в виде тяжелой прогрессирующей гемолитической анемии).

Проявления большой талассемии обычно начинаются во втором полугодии первого года жизни. У больного имеется выраженная бледность кожных покровов, желтуха, тяжелая анемия (Hb 60–20 г/л, Эр до 2×10^{12} /л). Характерны отставание в росте и изменения в костной системе, особенно со стороны костей черепа. У больных имеется деформация черепа, приводящая к формированию «лица больного анемией Кули» — башенный череп, увеличение верхней челюсти, отдаление глазниц и монголоидный разрез глаз, выступание резцов и клыков с нарушением прикуса. Рентгенологически череп в области черепных пазух

имеет характерный вид «hair-on-end» — симптом «волосатого черепа» или «ежика», так называемый игольчатый периостоз. В длинных трубчатых костях расширены костномозговые полости, кортикальный слой истончен, часты патологические переломы.

Ранние признаки большой талассемии — значительное увеличение селезенки и печени, происходящее за счет экстрамедуллярного гемопоэза и гемосидероза. При развитии гиперспленизма на фоне лейко- и тромбоцитопении часты инфекционные осложнения, развивается вторичный геморрагический синдром.

У детей старшего возраста задерживается рост; вследствие эндокринных нарушений у них редко наступает период половой зрелости.

Серьезным осложнением заболевания является гемосидероз. Гемосидероз и желтуха на фоне бледности обуславливают зеленовато-коричневый оттенок кожи. Гемосидероз печени заканчивается фиброзом, который в сочетании с интеркуррентными инфекциями приводит к циррозу. Фиброз поджелудочной железы осложняется сахарным диабетом. Гемосидероз миокарда обуславливает развитие сердечной недостаточности; к терминальному состоянию нередко приводят такие состояния, как перикардит и застойная хроническая сердечная недостаточность.

У нелеченных больных или у больных, которым гемотрансфузии проводились только в периоды обострения анемии и гемолиза и недостаточно часто, наступает гипертрофия эритропоэтической ткани, локализованной как в костном мозге, так и вне его. Увеличение числа клеток эритроидного ростка в костном мозге является не истинной гиперплазией ростка, а результатом накопления неполноценных эритроидных элементов. Увеличение их количества происходит за счет значительного преобладания ядросодержащих клеток красного ростка, а не за счет их созревания и дифференцировки. Идет накопление форм, не способных к дифференцировке, разрушающихся в костном мозге, то есть в значительной мере отмечается неэффективный эритропоэз. Более широко под неэффективным эритропоэзом понимают не толь-

ко процесс внутрикостномозгового лизиса ядросодержащих эритроидных клеток, но и выход в периферическую кровь функционально неполноценных эритроцитов, анемию, отсутствие ретикулоцитоза.

Смерть больного, находящегося в зависимости от постоянных гемотрансфузий, обычно наступает в течение 2-го десятилетия жизни; лишь немногие из них доживают до 3-го десятилетия. По выживаемости выделяют три степени тяжести гомозиготной Р-талассемии: тяжелую, развивающуюся с первых месяцев жизни ребенка и быстро заканчивающуюся его гибелью; хроническую, наиболее часто встречающуюся форму заболевания, при которой дети доживают до 5-8 лет; легкую, при которой больные доживают до взрослого возраста.

2. Промежуточная талассемия (сочетание β^- и β^+ -мутации).

Этот термин относится к больным, у которых клинические проявления заболевания по тяжести процесса занимают промежуточное положение между большой и малой формами, обычно пациенты наследуют две Р-талассемические мутации: одну слабую и одну тяжелую. Клинически отмечаются желтуха и умеренная спленомегалия, уровень гемоглобина составляет 70-80 г/л. Отсутствие выраженной анемии позволяет не прибегать к постоянным гемотрансфузиям, однако трансфузионная терапия у них может способствовать предупреждению заметных косметических дефектов и костных аномалий. Даже без регулярных трансфузий в организме этих больных задерживаются большие количества железа, в связи с чем может развиваться гемосидероз. Часто появляются показания к спленэктомии.

Больные образуют гетерогенную группу: у некоторых имеются гомозиготные формы заболевания, другие — гетерозиготные носители гена талассемии в сочетании с генами других вариантов талассемий (ρ , 5, Hb Lepore).

3. Малая талассемия (β^{mi} -мутация).

Возникает как следствие единичной р-талассемической мутации только одной хромосомы из пары 11. Это гетерози-

готная форма р"-талассемии, сопровождающаяся легкой анемией (уровень гемоглобина в среднем на 20 г/л ниже возрастной нормы). В редких случаях у ребенка-носителя гена талассемии изменения в крови отсутствуют — «молчащий носитель». Эритроциты у больных гипохромные, микроцитарные, имеются пойкилоцитоз, овалоцитоз, базофильные включения, в небольшом количестве встречаются мишеневидные клетки. Может умеренно сокращаться продолжительность жизни эритроцитов, но явные признаки гемолиза, как правило, отсутствуют.

Лабораторные данные

В гемограмме обнаруживается гипохромная гиперрегенераторная анемия различной степени тяжести. В типичных случаях до начала коррекции анемии с помощью гемотрансфузий уровень гемоглобина менее 50 г/л. У больных промежуточной талассемией уровень гемоглобина без гемотрансфузий поддерживается на уровне 60-80 г/л. В мазке крови обнаруживают пшохромную эритроцитов, микроцитоз, а также многочисленные причудливой формы фрагментированные пойкилоциты и мишеневидные клетки. В периферической крови обнаруживают большое количество нормоцитов (ядросодержащих клеток), особенно после спленэктомии.

Биохимически выявляют непрямую гипербилирубинемию; повышение уровня сывороточного железа в сочетании со снижением железосвязывающей способности сыворотки. Повышен уровень лактатдегидрогеназы, что отражает неэффективность эритропоэза.

Характерной биохимической чертой является повышение уровня фетального гемоглобина в эритроцитах. Уровень его превышает 70 % в течение первых лет жизни, однако по мере роста ребенка он начинает снижаться. Уровень гемоглобина A_2 составляет примерно 3 %, однако отношение HbA_2 к HbA значительно увеличивается. У больных **малой** талассемией уровень HbF повышен до 2—6 %, уровень HbA_2 повышен до 3,4-7 %, что имеет диагностическое значение; у некоторых больных имеется нормальный уро-

вень HbA₂ и уровень HbF в пределах 15-20 % (так называемый вариант (38-талассемии с высоким уровнем фетального гемоглобина).

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводится, прежде всего, с железодефицитной анемией, в ряде случаев исключают сидероахрестические анемии.

α-Талассемия

Это группа заболеваний, распространенных в Юго-Восточной Азии, Китае, Африке, Средиземноморье. Две почти идентичные копии гена α-глобина находятся на хромосоме 16. В 80—85 % случаев α-талассемии происходит потеря одного или нескольких из этих четырех генов. У остальных больных эти гены сохраняются, но не функционируют. Клинические проявления α-талассемии коррелируют со степенью нарушения синтеза α-глобиновой цепи, однако они обычно выражены слабее, чем при β-талассемии. Это связано, во-первых, с тем, что наличие четырех α-глобиновых генов способствует образованию адекватного количества α-цепей до тех пор, пока не утрачиваются три или четыре гена. Значительный дисбаланс гемоглобиновых цепей возникает только в том случае, если поражаются три из четырех генов. Во-вторых, агрегаты β-цепей (β₂-тетрамеры образуются при недостаточности α-цепей) более растворимы, чем α₂-тетрамеры, и поэтому даже у больных с существенно нарушенным синтезом α-глобина при α-талассемии гемолиз гораздо слабее, а эритропоэз более эффективен, чем при β-талассемии.

Формы α-талассемии:

1. Малая α-талассемия

- 1) малая α-талассемия-1 (носительство гена) — обусловлена потерей двух α-глобиновых генов на одной и той же хромосоме (цис-форма); встречается у жителей Азии, Средиземноморья. У носителей обнаруживают умеренную гипохромную анемию, умеренный ретикулоцитоз,

анизо- и пойкилоцитоз эритроцитов, полихромазию. В период новорожденное™ у носителей обнаруживается 6-11 % НЬ Барта, у взрослых носителей патологических гемоглобинов (типа НЬН и НЬ Барта) не определяется. Количество НЬА₂ и НЬ F в пределах нормы или слегка снижено.

- 2) малая а-талассемия-2 (бессимптомное носительство) — обусловлена потерей двух а-глобиновых генов на разных хромосомах (транс-форма). Встречается у жителей Азии, Африки, Средиземноморья. Гематологические показатели не отличаются от нормы; клинических проявлений нет. В периоде новорожденности определяется повышенное количество НЬ Барта — 0,8-5 %. У взрослых с а-талассемией-2 патологические фракции НЬН и НЬ Барта не обнаруживаются, содержание НЬА₂ и НЬF в норме.

. Гемоглобинопатия Н — возникает вследствие утраты или дисфункции трех а-глобиновых генов. Клиническая картина такая же как при промежуточной форме Р-талассемии. Заболевание проявляется к концу первого года жизни умеренной хронической гемолитической анемией (НЬ 80-90 г/л); на фоне интеркуррентных заболеваний или при приеме лекарственных препаратов могут развиваться гемолитические кризы с падением уровня гемоглобина до 40 г/л, требующие гемотрансфузий. Могут отмечаться отставание в физическом развитии, монголоидный тип лица, желтуха, гепатоспленомегалия. В анализах крови — гипохромная анемия, ретикулоцитоз, микроцитоз, анизо- и пойкилоцитоз, мишеневидные эритроциты. Большинство эритроцитов содержит НЬН, который представляет собой Р₄-тетрамеры, образующиеся при избытке р-цепей, и выявляется при электрофорезе в геле как наиболее подвижная фракция. НЬН преципитирует в основном в зрелых эритроцитах, что сопровождается умеренной гемолитичес-

кой анемией. При электрофорезе гемоглобина уровень НbН составляет 5-30 %. Определяется также Нb Барта в различных количествах. Содержание НbA₂ снижено, НbF — в нормальных количествах или слегка повышено (до 3 %).

.. Синдром водянки плода с Нb Барта — это наиболее тяжелая форма сс-талассемии, обусловленная гомозиготной α -талассемией-1 (поражены все четыре гена, по два на каждой хромосоме) и, таким образом, не продуцируется функциональный гемоглобин, за исключением эмбриональной стадии, на которой синтезируются α -подобные γ -цепи. Свободный (3-глобин образует тетрамеры, называемые Нb Барта, обладающие очень высоким сродством к кислороду. Нb Барта не высвобождает гемоглобин в ткани плода, из-за чего возникают тканевая асфиксия, отек, застойная сердечная недостаточность и наблюдается клиническая картина водянки плода. Нb Барта встречается почти исключительно у жителей Юго-Восточной Азии, у которых наблюдается преимущественно делеция ос-глобиновых генов. Дети с водянкой плода нежизнеспособны, смерть наступает либо *in utero*, либо в первые часы жизни. При осмотре плод бледный, отечный, с массивной и рыхлой плацентой. Видны петехии на коже. Имеются дефекты развития легких. Сердце увеличено, выражена гипертрофия обоих желудочков. Вилочковая железа увеличена. Увеличение печени более выражено, чем селезенки. Определяются асцит, выпот в плевре и перикарде, часто неопущение яичек и гиноспадия. В различных тканях и органах обнаруживаются отложения гемосидерина вследствие тяжелого гемолиза у плода. Уровень общего гемоглобина составляет 30-100 г/л. Состав гемоглобина: Нb Барта 70-100 % со следами Нb Portland; НbН, НbA, НbA₂, НbF отсутствуют. В крови резкая эритробластемия с гипохромными макроцитами, мишеневидные клетки, выраженные анизо- и пойкилоцитоз.

Наследственное персистирование фетального гемоглобина

Характеризуется высоким уровнем нормального HbF без каких бы то ни было других аномалий. Обусловлено генетической делецией, в результате которой нарушается способность осуществлять после рождения ребенка перевод синтеза у-цепей на синтез α -цепей. Чаще всего встречается у лиц негроидной расы, итальянцев и греков. У гетерозиготных лиц уровень HbF составляет 15-30 %, у гомозиготных лиц гемоглобин полностью представлен HbF, однако клинически значимая анемия или какие-либо гематологические проявления не обнаруживаются. Равномерно распределенные среди популяции эритроцитов большие количества HbF препятствуют процессу «српления».

Приобретенные гемолитические анемии

Это гетерогенная группа гемолитических анемий, возникающих под влиянием целого ряда факторов, обладающих способностью повреждать эритроциты и вызывать преждевременное их разрушение.

Классификация приобретенных гемолитических анемий [Идельсон Л. И., 1975]

I. Гемолитические анемии, связанные с воздействием анти-тел.

1. Изоиммунные гемолитические анемии
 - 1) гемолитическая болезнь новорожденных
 - 2) посттрансфузионные гемолитические анемии
2. Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигенов эритроцитов периферической крови
 - 1) анемии, связанные с неполными тепловыми агглютинидами:

идиопатические

симптоматические у больных хроническим лимфолейкозом, острым лейкозом, хроническим миелолейкозом, миелофиброзом, лимфогранулематозом, миеломной болезнью, системной красной волчанкой, гипогаммаглобулинемией, неспецифическим язвенным колитом, связанные с применением лекарств (пенициллин, цефалоспорины, метилдофа)

- 2) анемии, связанные с тепловыми гемолизинами:
 - идиопатические
 - симптоматические у больных миелофиброзом, хроническим лимфолейкозом
- 3) анемии, связанные с полными Холодовыми агглютинидами:
 - а) идиопатическая (холодовая гемагглютининовая болезнь)
 - б) симптоматические у больных вирусной пневмонией, инфекционным мононуклеозом, ретикулосаркомой, хроническим гепатитом
- 4) анемии, связанные с двухфазными Холодовыми гемолизинами типа Доната — Ландштейнера (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия):
 - а) идиопатическая
 - б) симптоматическая у больных сифилисом

3. Аутоиммунные гемолитические анемии с антителами против антигена нормоцитов костного мозга

- 1) идиопатическая
- 2) врожденная, тип Блекфена — Даймонда
- 3) симптоматические у больных тимомой, хроническим лимфолейкозом, острым лейкозом, лимфогранулематозом, системной красной волчанкой.

II. Гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембран, обусловленные соматической мутацией.

Болезнь Маркиафавы — Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия)

III. Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов.

1. Анемии, обусловленные разрушением эритроцитов при соприкосновении их с протезом клапанов сердца или перегородки

2. Маршевая гемоглобинурия

3. Микроангиопатические гемолитические анемии

1) тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

2) гемолитико-уремический синдром

3) анемия, обусловленная злокачественной гипертензией

4) анемия, обусловленная опухолью сосудов

5) гемолитическая анемия при спленомегалиях

IV. Гемолитические анемии, связанные с химическим повреждением эритроцитов.

1. При воздействии свинца и других тяжелых металлов

2. При отравлении кислотами

3. При воздействии органических гемолитических ядов

4. При избыточном приеме алкоголя и поражении печени

V. Гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов (дефицит витамина Е и других).

VI. Гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитом (малярия).

Иммунные гемолитические анемии (ИГА)

ИГА — это гетерогенная группа заболеваний, при которых клетки крови или костного мозга разрушаются антителами или sensibilizированными лимфоцитами, направленными против собственных неизменных антигенов.

В зависимости от природы антител выделяют 4 варианта ИГА: аллоиммунные (изоиммунные), трансиммунные, гетероиммунные (гаптеновые), аутоиммунные.

Изоиммунные гемолитические анемии

Отмечаются в случаях антигенной несовместимости генов матери и плода (гемолитическая болезнь новорожденных) или при попадании несовместимых по групповым антигенам эритроцитов (переливание несовместимой крови), что приводит к реакции сыворотки донора с эритроцитами реципиента.

Гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) чаще всего связана с несовместимостью крови матери и плода по антигену RhD, реже по антигенам ABO, еще реже по антигенам с, С, Kell и другим. Антитела, проникающие через плаценту, фиксируются на эритроцитах плода и затем элиминируются макрофагами. Развивается внутриклеточный гемолиз с образованием непрямого билирубина, токсичного для ЦНС, с компенсаторным эритробластозом, образованием экстрамедуллярных очагов кроветворения.

Иммунизация матери происходит в результате кровотечения от матери к плоду в объеме 0,25 мл и больше, не менее чем в 15 % случаев первых родов у резус-отрицательных матерей. Частота ГБН увеличивается при акушерских вмешательствах и патологии плаценты. Повторные роды, особенно с коротким интервалом между иммунизирующей и следующей беременностью, а также предшествующие аборт при относительно больших сроках (10-14 нед) увеличивают вероятность сенсибилизации и, следовательно, развития гемолитической болезни. Защитный эффект по отношению к резус-конфликту оказывает несовместимость крови матери и плода по ABO-системе вследствие деструкции фетальных клеток материнскими антителами к А- и В-антигенам.

К мерам профилактики резус-сенсибилизации относится определение антирезусных антител у сенсибилизированной женщины в динамике беременности на 20-й, 28-й и 36-й неделях и во время родов. Это необходимо для решения вопроса о профилактическом введении антирезус-иммуноглобулина — aNTiD-IgG — после родов. В случаях риска внутриутробного поражения плода (титр антител более 1:8

в непрямой пробе Кумбса) показан амниоцентез с определением содержания билирубина и последующим выбором тактики ведения. Эффективным является введение сенсibilизированной женщине аНТiiD-IgG на 28—36-й неделях беременности.

Наиболее перспективным является профилактическое введение антиО-IgG в дозе 200-500 мкг в первые 36-72 ч после родов. При этом наблюдается подавление продукции специфических антител при повторной беременности, снижение частоты ГБН более чем на 10 %. Показанием для введения иммуноглобулина является рождение у резус-отрицательной первородящей женщины резус-положительного ребенка, совместимого с кровью матери по системе АВ0.

Трансиммунная гемолитическая анемия

Обусловлена трансплацентарной передачей антител от матерей, страдающих аутоиммунными гемолитическими анемиями; антитела направлены против общего антигена эритроцитов как матери, так и ребенка. Трансиммунная ГА у новорожденных требует систематического лечения с учетом периода полураспада материнских антител (IgG) в 28 дней. Применение глюкокортикоидов не показано.

Гетероиммунная гемолитическая анемия

Связана с фиксацией на поверхности эритроцита гаптена лекарственного, вирусного, бактериального происхождения. Эритроцит является случайной клеткой-мишенью, на которой происходит реакция гаптен-антитело (организм вырабатывает антитела против «чужих» антигенов). В 20 % случаев при иммунном гемолизе может быть выявлена роль лекарственных препаратов. Ряд лекарств, таких как пенициллин и цефалоспорины, прикрепляется к мембране эритроцита, меняя при этом его антигенные свойства, что приводит к выработке антител, направленных против комплекса эритроцит—лекарственный препарат. Другие лекарственные препараты, такие как фена-

цетин, сульфаниламиды, тетрациклин, ПАСК, изониазид, гидрохлортиазид, хинин и хинидин, образуют тройные иммунные комплексы (Fab-фрагмент IgG — препарат — белок мембраны эритроцита), вызывающие разрушение эритроцита. Антитело и лекарственный препарат образуют иммунные комплексы, связывающиеся неспецифически с белками мембраны эритроцитов, и активируют комплемент. Антитело направлено как против лекарственного препарата, так и против мембранного белка. Альфа-метилдопа, леводопа, прокаинамид, ибупрофен, диклофенак, тиоридизин, α -интерферон вызывают образование антител, направленных против мембраны белков эритроцита, а не против лекарственного препарата. Установлено, что положительная прямая проба Кумбса наблюдается у 10—20 % больных, получающих ос-мстилдопу, но гемолиз отмечается только у 2—5 %. Цефалотин вызывает неспецифическое связывание белков плазмы (включая IgG, белки комплемента, трансферрин, альбумин и фибриноген) с эритроцитарной мембраной. Проба Кумбса положительна, но гемолиз бывает редко.

Гетероиммунные ГА близки по клинической картине к аутоиммунным ГА с неполными тепловыми агглютининами. Прогноз благоприятен, лечебный эффект достигается элиминацией гаптена, например, отменой лекарственного препарата, санацией инфекции. Применение глюкокортикоидов возможно и обусловлено тяжестью анемии. Гемотрансфузионная терапия не показана в связи с тяжестью изоиммунизации.

Аутоиммунные гемолитические анемии (АГА)

При данном варианте ГА в организме больного вырабатываются антитела, направленные против собственных неизменных антигенов эритроцитов. Встречаются в любом возрасте.

В зависимости от клеточной направленности антител выделяют АГА с антителами к антигену эритрокариоцитов костного мозга и АГА с антителами к антигену эритроцитов периферической крови.

АГА, сопровождающие основной патологический процесс — лимфопролиферативные заболевания (хронический лимфолейкоз, лимфому), системные заболевания соединительной ткани (системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром) или иммунодефицитные состояния, рассматриваются в качестве вторичных или симптоматических. Если причину возникновения АГА установить не удается, говорят об идиопатической АГА.

АГА с антителами к антигену эритроцитов периферической крови на основании серологической характеристики антител подразделяют на анемию с неполными тепловыми агглютинидами, с полными Холодовыми агглютинидами, с двухфазными гемолизинами.

Патогенез

АГА рассматриваются как своеобразные состояния «дисиммунитета», связанные с дефицитом тимус-производной популяции клеток-супрессоров, нарушением кооперации клеток в процессе иммунного ответа и появлением клона аутоагрессивных иммунцитов (пролиферация «нелегального» клона иммунологически компетентных клеток, утративших способность распознавать собственные антигены).

Уменьшение числа Т-лимфоцитов в крови сопровождается повышением количества В- и нулевых лимфоцитов периферической крови. Отсутствие регулирующего влияния Т-клеток обуславливает повышенный и бесконтрольный В-клеточный иммунный ответ, с чем связано повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови больных. Обнаружение на поверхности клеток-мишеней иммуноглобулинов пролиферирующего класса свидетельствует об аутоагрессивном характере заболевания. В реализации аутоиммунной агрессии участвуют и другие механизмы нарушения клеточного и гуморального факторов иммунитета, о чем свидетельствует повышение лимфоцитотоксической и снижение комплементарной активности сыворотки крови больных.

Тепловые антиэритроцитарные антитела (максимально активны при обычной температуре тела) в большинстве слу-

чаев представлены IgG (включая разные подклассы IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), реже IgA. Холодовые антитела (максимально активны в холодной среде — при температуре 4–18 °C) относятся к IgM. Двухфазные гемолизины Доната — Ландштейнера, выявляющиеся при пароксизмальной холодной гемоглобинурии, являются IgG.

Разрушение эритроцитов при АГА осуществляется в селезенке или в селезенке и печени одновременно. Кроме того, В-лимфоциты периферической крови, особенно селезенки, способны взаимодействовать с собственными эритроцитами. Эти лимфоциты осуществляют киллерную функцию по отношению к старым эритроцитам со средним сроком жизни, абсорбировавшим максимальное количество антител.

Описано три основных механизма гемолиза при АГА: фагоцитирование моноцитами-макрофагами эритроцитов, покрытых антителами и/или комплементом; лизис эритроцитов, покрытых IgG, моноцитами-макрофагами; комплемент-опосредованный лизис.

Для развития гемолиза эритроцитов, абсорбировавших IgG, необходимо взаимодействие макрофагов селезенки с клеткой, покрытой антителами. Темпы деструкции клеток зависят от числа антител на клеточной поверхности. Антитела IgM вызывают структурные повреждения мембран эритроцитов, активируют С.-компонент комплемента; кроме того, они вызывают агглютинацию эритроцитов.

АГА, связанные с тепловыми антителами

Клинические проявления заболевания одинаковы как при идиопатической, так и при симптоматической формах. По клиническому течению делятся на 2 группы. Первая группа представлена острым транзиторным типом анемии, которая преимущественно отмечается у детей раннего возраста и часто появляется после инфекции, как правило, респираторного тракта. Клинически этой форме присущи признаки внутрисосудистого гемолиза. Начало заболевания острое, сопровождается лихорадкой, рвотой, слабостью, головокружением, появлением бледности кожных покровов,

иктеричности, болей в животе и пояснице, гемоглобинурии. У этой группы больных каких-либо основных системных заболеваний не наблюдается. Характерными чертами для острой формы АГА являются неизменный ответ на кортикостероидную терапию, низкая летальность и полное выздоровление в течение 2—3 мес после начала заболевания. Эта форма АГА обусловлена тепловыми гемолизинами.

При втором типе наблюдается длительное хроническое течение с ведущим клиническим синдромом желтухи и спленомегалии. Признаки гемолиза сохраняются на протяжении многих месяцев или даже лет. Часто выявляются нарушения со стороны других форменных элементов крови. Ответ на кортикостероидную терапию выражен в различной степени и необязателен. Летальность составляет 10 % и часто связана с течением основного системного заболевания. Эта форма АГА связана с тепловыми агглютинами.

Лабораторные данные

Для АГА с тепловыми антителами характерна тяжелая анемия, при которой гемоглобин снижается до уровня ниже 60 г/л. В периферической крови обнаруживаются сфероциты, которые формируются в результате действия макрофагов селезенки на мембрану эритроцитов, покрытых антителами. Отмечается ретикулоцитоз, иногда появляются нормоциты (ядросодержащие клетки). В некоторых случаях первоначально низкий уровень ретикулоцитов свидетельствует об остроте процесса, при которой костный мозг еще просто не успел отреагировать на него или антитела направлены также и против ретикулоцитов (редко) и/или у больных может иметь место сопутствующий дефицит фолиевой кислоты или железа. Часто отмечается лейкоцитоз со сдвигом нейтрофилов до миелоцитов, реже выявляется лейкопения. Количество тромбоцитов либо не изменяется, либо наблюдается тромбоцитопения. В ряде случаев возможно развитие иммунной панцитопении. Уровень гаптоглобина снижается; при выраженном внутрисосу-

дистом компоненте гемолиза повышается уровень плазменного НЬ,

Решающими в диагностике являются результаты прямой пробы Кумбса, основанной на обнаружении антител, фиксированных на мембране эритроцитов больного. Положительная прямая проба Кумбса наблюдается в 70-80 % случаев АГА с тепловыми агглютинидами. Активность этих антител проявляется при температуре 37 °С («тепловые» агглютиниды); они принадлежат к классу IgG. Для проявления их активности не требуется присутствия комплемента, но подклассы IgG — IgG1 и IgG3 могут активировать комплемент; иногда комплемент (C3d) также обнаруживается на мембране эритроцитов. Проба Кумбса при гемолизидиновых формах АГА нередко бывает отрицательной. Отрицательная проба Кумбса может быть связана с малым количеством антител на поверхности клетки (для положительной реакции на поверхности мембраны эритроцита должно находиться не менее 250-500 молекул IgG) как при мягком течении болезни, так и при резком обострении, когда после гемолитического криза оказываются разрушенными многие эритроциты. В настоящее время разработаны иммуноферментный и радиоиммунологический методы, позволяющие количественно определять антиэритроцитарные аутоантитела и являющиеся основным методом в диагностике Кумбс-отрицательных АГА. Использование анти-Ig и антикомплементарных антисыворотков позволяет определить наличие на поверхности эритроцитов различных классов и типов Ig-компонентов комплемента. Метод ELISA позволяет мониторировать уровень антител в процессе лечения.

АГА, связанные с «Холодовыми» антителами

Эритроцитарные антитела, которые становятся более активными при низкой температуре тела, получили название «Холодовых» антител. Эти антитела относятся к классу IgM, для проявления их активности необходимо присутствие комплемента, IgM активируют комплемент в конечностях (кисти, стопы), где температура ниже, чем в дру-

гих частях тела; каскад реакций комплемента прерывается, когда эритроциты перемещаются в более теплые зоны организма. У 95 % здоровых людей обнаруживаются естественные холодовые агглютинины в низких титрах (1:1, 1:8, 1:64). При наличии крайне высокого титра «холодовых» антител при переохлаждении больного могут развиться тяжелые эпизоды внутрисосудистого гемолиза с гемоглобинемией и гемоглобинурией и окклюзией микроциркуляторного русла.

АГА с полными Холодовыми агглютинидами возникает при наличии идиопатического параиротеина или как следствие микоплазменной инфекции, инфицирования вирусом Эпштейна — Барр, в том числе инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусной инфекции, эпидемического паротита или лимфомы. Холодовые агглютинины, как правило, поликлональны и направлены против антигенов эритроцитов I (при инфекциях, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*) или i (при инфекциях, вызванных вирусом Эпштейна — Барр). Поликлональные холодовые агглютинины, кроме того, могут вырабатываться при цитомегаловирусной инфекции, листериозе, эпидемическом паротите, сифилисе, системных заболеваниях соединительной ткани. Моноклональные холодовые антитела продуцируются при макроглобулинемии Вальденстрема, лимфоме, хроническом лимфолейкозе, саркоме Капоши, миеломе. Гемолиз самоограниченный, лечение симптоматическое.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия — это редкая форма гемолитической анемии, при которой присутствуют «холодовые» антитела специфического типа (гемолизины Доната — Ландштейнера), обладающие анти-R-специфичностью. Заболевание может быть как идиопатическим, так и вызванным вирусными инфекциями (паротит, корь) или третичным сифилисом. Главное в лечении — исключить возможность переохлаждения.

У пожилых людей (50-80 лет) может наблюдаться хроническое заболевание с синдромом Холодовых агглютининов, которое часто связано с образованием моноклональных антител IgM и лимфопролиферативными нарушениями (хро-

нический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема). Как правило, возникает легкая анемия, но иногда развивается тяжелый внутрисосудистый гемолиз и почечная недостаточность. Во всех случаях необходимо устранение переохлаждения; могут быть назначены кортикостероиды. Проведение спленэктомии не рекомендуется, поскольку эритроциты, покрытые C_{3b}, элиминируются в основном в печени, а не в селезенке.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы-Микели)

Это редкая форма приобретенных гемолитических анемий, встречающаяся с частотой 1:50 000 в популяции.

При пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ) клон гемопоэтических клеток утрачивает способность синтезировать гликанфосфатидилинозитол, необходимый для связывания регуляторов комплемента с эритроцитарной мембраной, что делает эритроциты чрезвычайно чувствительными к лизису комплементом. ПНГ характеризуется эпизодами внутрисосудистого гемолиза с появлением гемоглобинурии и гемосидеринурии. Часто наблюдаются венозные тромбозы, особенно мезентериальной, портальной, церебральных и глубоких вен, причиной которых является агрегация тромбоцитов, вызываемая неконтролируемой активацией комплемента. Возможна трансформация заболевания в апластическую анемию, миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз.

Лабораторно выявляется нормоцитарная анемия, нормохромная (на ранних стадиях заболевания) или гипохромная (по мере прогрессирования болезни), гиперрегенераторная, морфологически отмечается анизопойкилоцитоз, полихромазия, возможно появление нормоцитов. Отмечается тромбоцитопения (чаще умеренная) и лейкогранулоцитопения (может быть выраженной). Уровень сывороточного железа значительно снижен. Активность щелочной фосфатазы в лейкоцитах низкая. Диагностируют заболевание на основании подтверждения аномального лизиса эрит-

роцитов в присутствии комплемента, активированного с подкисленной сывороткой (тест Хэма) или лизис в гипотонической среде в присутствии сахарозы. В настоящее время разработан метод проточной цитометрии, позволяющий определить отсутствие на эритроцитарной мембране фактора ускорения распада и ингибитора реактивного лизиса. Эти два белка являются регуляторами функции комплемента и присоединяются к клеточной мембране с помощью гликан-фосфатидилинозитола. Лечение симптоматическое. Проводится заместительная гемотрансфузионная терапия для подавления пролиферации аномального клона. Иногда эффективно применение кортикостероидов. При трансформации ПНГ в апластическую анемию или развитии тяжелых тромботических осложнений целесообразно проведение трансплантации костного мозга.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов

Причины гемолитических анемий, связанных с механическим повреждением оболочки эритроцитов, представлены в табл. 42.

Гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов, возникают у больных с протезами аортальных клапанов вследствие внутрисосудистого разрушения эритроцитов. Гемолиз обусловлен устройством протеза (механические клапаны) или его дисфункцией (околоклапанная регургитация). Биопротезы и искусственные клапаны в митральной позиции редко приводят к значительному гемолизу. Механический гемолиз наблюдается также у больных с синтетическими артериальными шунтами. При исследовании мазка периферической крови обнаруживают шизоциты и другие фрагменты эритроцитов (эти признаки механического гемолиза присутствуют, хотя и в меньшей степени, при нормально функционирующих протезах). Свободный гемоглобин плазмы повышен, гаптоглобин снижен или не определяется, в моче

обычно определяется гемосидерин. Лечение направлено на устранение дисфункции протеза.

Таблица 42

**Причины гемолитических анемий, связанных с
механическим повреждением оболочки эритроцитов
[Lanzkowsky P.,2000]**

Заболевания почек	Гемолитико-уремический синдром Тромбоз почечных вен Отторжение трансплантированной почки Радиационный нефрит Хроническая почечная недостаточность
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Злокачественная гипертензия Коарктация аорты Поражения клапанного аппарата Подострый бактериальный эндокардит аортального клапана Биопротезы
Заболевания печени	Тяжелое поражение гепатоцитов
Инфекции	Диссеминированная герпетическая инфекция Менингококковый сепсис Малярия
Другие	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура ДВС-синдром любой этиологии Тяжелые ожоги Гигантская гемангиома Метастазирование опухолей Лекарства (митомицин С, циклоспорин)

Микроангиопатическая гемолитическая анемия — еще один синдром механического внутрисосудистого гемолиза, по-видимому, обусловленный отложением фибрина в мелких сосудах. Заболевание возникает при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромботической тромбоцитопенической пурпуре, гемолитико-уремическом синдроме, тяжелой артериальной гипертензии, васкулитах,

эклампсии, некоторых диссеминированных опухолях. В мазках периферической крови выявляются фрагментированные эритроциты (шлемовидные клетки, шизоциты), а также тромбоцитопения. Лечение направлено на купирование первичного патологического процесса.

Гемолитико-уремический синдром

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) впервые описан как самостоятельное заболевание Gasser и соавт. в 1955 г., характеризуется сочетанием микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности, в 45-60 % случаев заканчивается летально.

Около 70 % ГУС описано у детей первого года жизни, начиная с месячного возраста, остальные — у детей старше 4-5 лет и единичные случаи у взрослых.

Тяжесть ГУС обуславливают степень анемии и степень нарушения почечных функций; прогноз тем серьезнее, чем более длителен период анурии.

Этиология и эпидемиология

В зависимости от причины развития ГУС можно выделить две его разновидности:

1. ГУС как следствие синдрома ДВС на фоне инфекционного воздействия (острого респираторного вирусного заболевания, кишечной инфекции, обусловленной *E. Coli*, *S. Dysenteriae*).

Данный вариант встречается у детей раннего возраста; он доминирует в клинической картине и не всегда удается выделить основное заболевание, течение которого он осложняет. При своевременном и адекватном лечении исход, как правило, благоприятный, выход в ХПН крайне редок. Эти особенности и доминирование клиники ГУС позволяют его выделить в отдельную нозологическую форму — ГУС как заболевание детей раннего возраста преимущественно инфекционного генеза.

2. ГУС как состояние, осложняющее течение основного заболевания: системного заболевания соединительной тка-

ни, гломерулонефрита, неблагоприятного течения беременности и родов, связан с приемом гормональных контрацептивов, обширными оперативными вмешательствами.

Данный вариант ГУС обусловлен первичным повреждением эндотелия иммунными комплексами. Встречается у детей дошкольного и школьного возраста и его симптоматика переплетается с симптоматикой основного заболевания. Этот вариант ГУС целесообразно рассматривать как синдром, а не как отдельное заболевание. Прогноз зависит от исхода основного заболевания.

3. Семенные формы ГУС с аутосомно-рецессивным или доминантным характером наследования.

Патогенез

Многообразие факторов, вызывающих развитие ГУС с однотипными клиническими проявлениями, свидетельствуют об общности механизма их действия. Показано, что основным свойством агента, вызывающего ГУС, является его способность повреждать эндотелиальные клетки (ЭК). Специальные ультраструктурные исследования выявляют у больных ГУС отек ЭК, отслоение их от базальной мембраны и уменьшение просвета капилляров. Непосредственное разрушающее действие на ЭК оказывают микробы, бактериальные токсины, вирусы, комплексы антиген-антитело. Повреждение ЭК на фоне кишечной инфекции обусловлено действием веротоксина *E. Coli* и шигатоксина *S. Dysenteriae*, которые являются как цитотоксинами, так и нейротоксинами. В последнее время особую роль отводят *E. Coli* 0157 : Н7, имеющей различные веротоксины. В разрушении ЭК участвуют выделяемые из полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) протеолитические ферменты и свободные метаболиты окисления. Усиливают патологический процесс в ЭК и медиаторы воспаления — интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО), которые продуцируются ПМЯЛ под влиянием бактерий и выделяемых из них эндотоксинов. ПМЯЛ активируются при ГУС интерлейкином-8. Еще одним механизмом повреждения ЭК является активация системы комплемента.

Выделяют два пусковых момента, предшествующих развитию ГУС. При диарейных формах ГУС наблюдаются активация факторов свертывания крови и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), что обуславливает характерную клинико-морфологическую картину заболевания. При вариантах ГУС, не связанных с кишечными инфекциями, чаще всего обнаруживают внутрисосудистую активацию тромбоцитов на протяжении длительного срока наблюдения, нередко без каких-либо признаков ДВС. Однако в настоящее время доказано, что главным пусковым моментом развития ГУС является повреждение ЭК. Последующее преимущественное вовлечение или коагуляционного, или тромбоцитарного звена гемостаза, по-видимому, обусловлено степенью и качественными нарушениями сосудистого эндотелия. Накопление вазоактивных субстанций, высвобождаемых из активированных тромбоцитов и поврежденных ЭК, разбухание самих ЭК и накопление агрегатов тромбоцитов способствуют сужению просвета капилляров и артериол почек. Это ведет к уменьшению фильтрующей поверхности, в результате чего снижается скорость клубочковой фильтрации и развивается острая почечная недостаточность (ОПН). Развитие гемолитической анемии при ГУС объясняют, с одной стороны, механическим повреждением эритроцитов при прохождении через тромбированные сосуды микроциркуляции, другой причиной гемолиза эритроцитов являются выраженные электролитные нарушения в крови. При этом эритроциты приобретают вид «скорлупок» или «капюшонов».

ГУС у детей раннего возраста

Осложняет течение инфекционного процесса, вызываемого разнообразными вирусными и бактериальными агентами; описан как осложнение прививок против оспы, дифтерии, кори, столбняка и полиомиелита.

Клиническая картина

В течении синдрома выделяют три периода: продромальный, период разгара и восстановительный период.

Продромальный период начинается с симптомов поражения желудочно-кишечного тракта или верхних дыхательных путей. К ним присоединяются неврологические расстройства разной степени, недостаточность периферического кровотока и обменные нарушения. Отмечаются бледность кожи и слизистых, склеры нередко инъецированы, в области носа, век, губ появляется пастозность. В конце продромального периода, который длится от двух до семи дней, возникает олигоанурия.

Период разгара характеризуется тремя ведущими синдромами: гемолитической анемией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием с тромбоцитопенией, ОПН.

Кожа и слизистые становятся бледно-иктеричными. Появляется геморрагический синдром: однократные или повторные носовые кровотечения, петехиальная сыпь и экхимозы на коже.

Для олигоанурической стадии ОПН при данном синдроме характерно отсутствие отеков, так как имеются значительные потери жидкости со стулом и путем перспирации.

Неврологические нарушения разнообразны и выявляются у половины детей. Ранними клиническими признаками поражения ЦНС являются изменение отношения к окружающим, неадекватные эмоциональные реакции, гипервозбудимость, беспокойство, которые через несколько часов, реже дней, сменяются прогрессирующей вялостью, возможно развитие комы. Мышечные подергивания, миоклонические судороги и гиперрефлексия указывают на необходимость экстренного применения диализа до появления гораздо более серьезных признаков поражения ЦНС при ГУС. Менингеальные симптомы отсутствуют, у части больных отмечается ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига. Давление спинномозговой жидкости может быть повышено, содержание белка — несколько увеличено, но отсутствие плеоцитоза и нормальное содержание сахара в ликворе помогают дифференцировать ГУС от менингита. Нарушения функции ЦНС могут быть вторичными по отношению к уремической интоксикации; у части больных они обусловлены рассеянным капиллярным

тромбозом сосудов мозга либо вызваны вирусом, одинаково тропным как к нервной, так и к почечной ткани.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тахикардией, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом, возможны экстрасистолы. Степень поражения миокарда соответствует выраженности гиперкалиемии. Артериальное давление, сниженное в первом периоде, за 2-3 дня клинических проявлений повышается. Стойкая артериальная гипертензия прогностически является неблагоприятным признаком и косвенно указывает на тяжелый необратимый некроз коры почек. Артериальная гипертензия и гиперкалиемия, как правило, приводят к сердечной недостаточности. При раннем применении диализа перикардит встречается редко.

Соответственно тяжести метаболических расстройств и ацидоза появляется одышка. Над легкими выслушивают жесткое дыхание, реже — мелкопузырчатые хрипы. Если начало синдрома протекало на фоне ОРВИ, то обычно диагностируют пневмонию. Нередким осложнением гипергидратации является отек легких с рентгенологической картиной затемнения прикорневой зоны в виде силуэта бабочки со свободной от затемнения периферической зоной.

Олигоанурия частично компенсируется деятельностью других органов и систем, в первую очередь усилением функции железистого аппарата слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и потовыми железами. Вместе с желудочным и кишечным соками в просвет кишечника у детей выделяются 1,5—2 г мочевины в сутки. Повышение накопления продуктов азотистого метаболизма и электролитные расстройства усиливают симптомы гастроэнтерита. Может развиться парез кишечника. Однако это осложнение чаще встречается в полиурическую фазу и связано с гипокалиемией. У большинства больных определяют гепатомегалию, реже — с одновременным увеличением селезенки.

При соответствующей патогенетической терапии олигоанурическая стадия переходит в полиурическую, которая не менее опасна для больного, так как организм ребенка катастрофически теряет воду и электролиты.

Тяжесть и длительность этой фазы зависят от глубины поражения почек и темпа регенерации клеток канальцевого эпителия. Длительность полиурической фазы 3-4 нед. Уже в конце 1-й недели полиурической стадии исчезает гиперазотемия и восстанавливается водно-электролитный баланс.

Лабораторные данные

Данные клинического анализа крови зависят от периода заболевания и компенсаторных возможностей организма. В периоде разгара наблюдается нормохромная гиперрегенераторная анемия различной тяжести, морфологически отмечается выраженный анизоцитоз эритроцитов (микро- и макроцитоз), эритроциты приобретают искаженные фрагментированные формы в виде палочек, треугольников, дисков яичной скорлупы с фестончатыми краями (фрагментоцитоз). Одним из важнейших признаков является тромбоцитопения, степень выраженности которой совпадает с остротой гемолитического криза; у большинства больных снижение числа тромбоцитов может быть значительным. Отмечается лейкоцитоз ($20-60 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево вплоть до метамиелоцитов, промиелоцитов, бластных клеток. В ряде наблюдений описана лейкопения. Иногда наблюдается эозинофилия (до 8-25 %).

Гемолитический характер анемии подтверждается повышением общего билирубина сыворотки крови (за счет непрямого билирубина), снижением содержания гаптоглобина, значительным повышением уровня свободного гемоглобина в плазме, гемоглобинурией.

Соответственно тяжести почечной недостаточности выявляют высокое содержание остаточного азота, мочевины и креатинина крови. Скорость прироста уровня мочевины крови зависит от интенсивности катаболических процессов. Чаше суточный прирост мочевины колеблется в пределах 4,89-9,99 ммоль/л, а креатинина 0,088-0,132 ммоль/л. Прирост мочевины свыше 6,6 ммоль/л является показанием к экстракорпоральной детоксикации.

Нередко наблюдается гипоальбуминемия (30,0-17,6 г/л), гипоальбуминемия ниже 25 г/л является неблагоприятным

прогностическим фактором у детей раннего возраста с ГУС на фоне кишечной инфекции.

Нарушения водно-электролитного обмена проявляются повышением в крови концентрации внутриклеточных электролитов (калий, магний, фосфаты) и снижением концентрации внеклеточных электролитов (натрия и хлора), которое обычно соответствует тяжести дегидратации в результате обильной рвоты и поносов.

Гемокоагуляционные изменения зависят от фазы ДВС-синдрома. Гиперкоагуляция сопровождается укорочением времени свертывания венозной крови, времени рекальцификации, увеличением степени тромботеста, нормальным или несколько увеличенным уровнем факторов протромбинового комплекса. В крови и моче определяются продукты деградации фибрина; антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови компенсаторно увеличиваются.

В фазу гипокоагуляции, которая обычно наблюдается в терминальный период заболевания, вследствие потребления факторов свертывания отмечаются удлинение времени свертывания, времени рекальцификации, уменьшение степени тромботеста, снижение факторов, принимающих участие в образовании активного кровяного тромбопластина, факторов протромбинового комплекса и уровня фибриногена. Обычно эти изменения сопровождаются обширными кровоизлияниями на месте инъекции и тяжелыми кровотечениями из респираторного или желудочно-кишечного тракта.

В анализе мочи выявляют протеинурию, макро- или микрогематурию. При гемолитической анемии моча приобретает цвет темного пива за счет гемоглобина. Очень характерным для ГУС является обнаружение в моче фибриновых комков. Рыхлый слизистый комок величиной от кукурузного зерна до лесного ореха белого или слегка розового цвета, плавающий в моче, имеет большое диагностическое значение, поскольку указывает на процесс внутрисосудистого свертывания с отложением фибрина на эндотелии капиллярных петель клубочков.

Патологоанатомические исследования больных, погибших от ГУС, выявляют различную степень поражения почек от

картины острого микротромботического гломерулонефрита до двустороннего некроза коры почек. Наряду с изменениями в почках выявляется картина диссеминированного тромбоза сосудов (в основном мелкого калибра) многих внутренних органов, сопровождающегося геморрагическими либо ишемическими инфарктами. Тяжесть поражения одних и тех же органов варьирует у разных больных при идентичности клинической картины.

Лечение

Терапия ГУС зависит от периода заболевания и тяжести поражения почек.

I. Лечение в период анурии включает методы внепочечной детоксикации, заместительную (антианемическую) и симптоматическую терапию.

При ГУС необходимо возможно раннее применение гемодиализа независимо от степени уремической интоксикации. Гемодиализ с общей гепаринизацией и переливанием свежегепаринизированной крови позволяет прервать диссеминированное внутрисосудистое свертывание и гемолиз, одновременно нормализуя водно-электролитный обмен. В этих случаях показан ежедневный гемодиализ на протяжении всего периода олигоанурии. При невозможности провести гемодиализ рекомендуют заменные переливания крови, многократные промывания желудка и кишечника. Заменное переливание крови необходимо проводить максимально рано. Поскольку кровь детей с ГУС содержит измененные эритроциты, которые могут агглютинироваться антителами, содержащимися в переливаемой плазме, целесообразно начинать заменные переливания крови с введения отмытых эритроцитов, разбавленных в свободном от антител растворе альбумина, и лишь затем переходить на введение цельной крови. При отсутствии отмытых эритроцитов заменные переливания крови можно проводить, используя свежегепаринизированную цельную кровь. Во время продолжающегося гемолиза при снижении содержания НЬ ниже 65-70 г/л показана трансфузионная терапия свежегепаринизированной кровью (3-5 мл/кг), независимо от

трансфузий. Следует учитывать, что в крови, хранящейся свыше 7-10 дней, идет накопление значительного количества калия из эритроцитов. При низком уровне антитромбина III, даже на фоне нормального или увеличенного содержания свободного гепарина, первостепенное значение имеет заместительная терапия компонентами крови, содержащими антитромбин III. Наибольшее количество сохраняется в свежезамороженной, меньшее в нативной (консервированной) плазме. Доза препарата 5-8 мл/кг (на инфузию).

При нормальном уровне антитромбина III или после его коррекции начинают гепаринотерапию, необходимо поддерживать постоянный уровень гепаринизации непрерывной инфузией гепарина 15 ЕД/(кг х ч). Эффект антикоагулянтной терапии оценивают по времени свертывания крови по Ли — Уайту каждые 6 ч. Если время свертывания не удлиняется, то дозу гепарина следует увеличить до 30-40 ЕД/(кг х ч). Если же время свертывания удлиняется свыше 20 мин, то дозу гепарина уменьшают до 5-10 ЕД/(кг х ч). После подбора индивидуальной дозы гепарина гепаринотерапию продолжают в этом же режиме. По мере улучшения состояния больного толерантность к гепарину может меняться, поэтому необходимо продолжать ежедневный регулярный контроль. Отмена гепарина проводится с постепенным уменьшением дозы в течение 1-2 сут во избежание развития гиперкоагуляции и «рикошетного эффекта».

В последние годы, наряду с антикоагулянтной терапией, применяют антиагреганты — ацетилсалициловую кислоту, дипиридамол (курантил). Обычно их назначают одновременно в связи с их различным механизмом действия.

Кортикостероидная терапия большинством авторов отвергается, так как усиливает гиперкоагуляцию и блокирует «очистительную» функцию ретикулоэндотелиальной системы подобно первой инъекции эндотоксина в феномене Санарелли — Шварцманна.

При ГУС на фоне инфекционных заболеваний больным назначают антибиотики, не обладающие нефрогепатотоксическими свойствами. Лучше использовать препараты пенициллинового ряда.

II. Лечение в полиурическую фазу.

Необходимо корректировать потери воды и электролитов, в первую очередь, ионов калия и натрия, назначение которых должно примерно в 2 раза превышать их экскрецию.

Показана антиоксидантная терапия витамином Е.

Прогноз

При длительности олигоанурического периода более 4 нед прогноз для выздоровления сомнителен. Прогностически неблагоприятными клиническими и лабораторными признаками являются стойкая неврологическая симптоматика и отсутствие положительной реакции на первые 2-3 сеанса гемодиализа. В прежние годы почти все дети раннего возраста с ГУС погибали, однако с применением гемодиализа летальность снизилась до 20 %.

Иммунопатологические заболевания и ГУС у детей старшего возраста

Острая почечная недостаточность при гемолитико-уремическом состоянии при иммунопатологических заболеваниях

В ряде наблюдений ГУС описан у детей как с врожденными иммунодефицитными состояниями (агаммаглобулинемия, синдром Вискотта—Олдрича), так и при вторичных иммунологических нарушениях (системные заболевания соединительной ткани, острый и подострый гломерулонефриты и др.)

Все звенья патогенеза ГУС при иммунокомплексных заболеваниях такие же, как при инфекционном процессе, решающим фактором является реакция антиген-антитело, образование в ее ходе иммунных комплексов, медиаторов воспаления, повреждающих прежде всего эндотелий и тромбоциты.

На фоне циркулирующих иммунных комплексов преимущественное значение в развитии патологического про-

цесса приобретает внутрисосудистая активация тромбоцитов и ЭК. Внутрисосудистая активация тромбоцитов является следствием недостаточной продукции в ЭК простаглицлина (PGI₂), одного из наиболее мощных ингибиторов тромбоцитарной агрегации и вазодилататора. Снижение уровня простаглицлина, в свою очередь, приводит к нарушению существующего в норме баланса между PGI₂ и тромбоксаном-A₂ (TxA₂) и усилению роли последнего как агрегирующего и сосудосуживающего агента.

Кроме того, имеются сведения о появлении при системных васкулитах аномального высокомолекулярного фактора Виллебранда (фВ), способного поддерживать повышенную агрегацию тромбоцитов. Следующее за этим нарушение микроциркуляции способствует еще большей активации кровяных пластинок и вовлечению в патологический процесс коагуляционного звена гемостаза. Процесс постоянно поддерживается аутоиммунной агрессией. Особенностью данной формы является вовлечение в патологический процесс не только капилляров, но и артериол и артерий, что проявляется выраженной злокачественной гипертензией. Прогрессирующее поражение различных органов обуславливает крайне неблагоприятный прогноз для этой формы заболевания.

В диагностике данного варианта ОПН большое значение имеют сбор анамнеза и осмотр ребенка, которые выявляют микросимптоматику, позволяющую заподозрить причину патологического процесса.

Предшествующие ОПН боли в животе, длительный субфебрилитет, изменения в анализах мочи, особенно в виде микропротеинурии, микрогематурии, выявленная геморрагическая сыпь на коже при манифестно нарастающей гипертензии, отеком синдроме позволяют предположить системное поражение с вовлечением в процесс почечной ткани. Из лабораторных данных отмечаются стабильная анемизация, тромбоцитопения, выраженный нейтрофильный сдвиг на фоне лейкопении, высокая СОЭ. Биохимические данные свидетельствуют о гипо- и диспротеине-

мии. Гиперхолестеринемия выявляется не обязательно, но определяются высокие показатели содержания сиаловых кислот и беталииопротеидов.

Характерны изменения на глазном дне — очаги кровоизлияний, спазмы артериол, ангиопатия сетчатки. В некоторых случаях имеются изменения и болезненность в области суставов, на ЭКГ — явления кардита, перегрузки левых отделов сердца. На фоне активной терапии диуретиками возможно появление диуреза и даже выход на полиурию при стабилизации уремических показателей, что так же является подтверждением системности поражения соединительной ткани. Прогноз, как правило, неблагоприятный, и поэтому раннее включение в комплекс лечения плазмафереза, иммуносорбции (возможно, даже на фоне гемодиализа) позволяет воспользоваться методами медикаментозной иммуносупрессии и вывести ребенка в ремиссию.

ГУС, связанный со *Streptococcus pneumoniae*

Эта форма ГУС описана у детей старшего возраста на фоне стрептококковой пневмонии, сепсиса и анаэробной инфекции. У больных отмечают выраженную интоксикацию, гемолитическую анемию без реакции ретикулоцитов, положительный тест Кумбса, нередко возникающие сложности при определении группы крови АВО. Повреждение ЭК вызывается нейраминидазой — гидролитическим ферментом *Str. pneumoniae*, которая отщепляет сиаловую кислоту с поверхности плазматической мембраны эритроцитов, тромбоцитов и ЭК. При этом экспрессируется скрытый Т-крипт антиген (Т-АГ), с которым связываются Т-антитела класса иммуноглобулинов М (Т-АТ), присутствующие в плазме крови здоровых детей старше 6 мес и взрослых. Реакция Т-АГ-Т-АТ на поверхности клеток обуславливает полиагглютинабельность эритроцитов и выраженный гемолиз, внутрисосудистую активацию тромбоцитов с последующей агрегацией и тромбоцитопенией, а также поражение ЭК капилляров клубочков почек с нарушением их фильтрационной способности и развитие ОПН.

Прогноз при этой форме ГУС неблагоприятный. И только точная диагностика может обеспечить эффективность терапии, поскольку больным ГУС, вызванным *Str. Pneumoniae*, опасно переливать кровь и свежзамороженную плазму, так как в них содержатся антитела к Т-АГ, которые могут усилить повреждение клеток за счет образования новых иммунных комплексов. При лечении основного заболевания, связанного с *Str. Pneumoniae*, наиболее эффективным средством считается пенициллин. Терапия ОПН не отличается от таковой при типичном ГУС.

Семейные формы ГУС

Описаны в семьях сразу у нескольких детей, а также в разных поколениях одной семьи у детей и взрослых. В основном прослеживается аутомно-рецессивный путь наследования (чаще при родственных браках, реже - аутомно-доминантный). Возможно рецидивирующее течение.

В настоящее время установлены две причины, предрасполагающие к развитию семейной формы ГУС.

Одна из них связана с аномалией синтеза PGI₂ эндотелиальными клетками либо из-за недостатка плазменного фактора, который стимулирует его продукцию, либо вследствие ингибиции самого процесса синтеза PGI₂. Естественно, что для людей с недостаточностью простаглицлина и преобладающим влиянием TxA₂ свойственна склонность к спазмированию сосудов и агрегации тромбоцитов. На этом фоне любой из факторов, провоцирующих активацию системы гемостаза, может стать пусковым в развитии внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, образовании тромбоцитарных тромбов. Склонность к спазму сосудов усугубляет течение ОПН у таких больных за счет снижения СКФ-и создает условия для развития гипертензии. Эффективность лечения данной формы ГУС повышается при переливании больным свежзамороженной плазмы с целью коррекции синтеза простаглицлина.

Описана семейная форма ГУС и в связи с наследственной аномалией в системе комплемента, в частности C_3 компонента. Полагают, что снижение C_3 компонента комплемента сопровождается повышенной продукцией моноцитами ИЛ-1, который активизирует прокоагулянтные свойства ЭК и создает условия для внутрисосудистой активации свертывания крови. При лечении ГУС, развившегося на фоне дефекта в системе комплемента, как и в предыдущем случае, полезно переливание свежзамороженной плазмы как источника дефицитного компонента.

Следует отметить, что клинические и морфологические проявления ГУС, и особенно его атипичных форм, имеют большое сходство с тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП, болезнь Мошковица), дифференциальная диагностика которых до настоящего времени остается спорной. Как и при ГУС, основным патогенетическим механизмом развития ТТП является тромбирование сосудов микроциркуляции. Но при этом значительную роль в тромбообразовании играет фактор Виллебранда (фВ), который у больных ТТП отличается необычно большим размером и, соответственно, высоким сродством к тромбоцитарной мембране. Причиной аномалии фВ при ТТП являются дефицит деполимеразы, превращающий макромолекулы фВ в молекулы нормального размера, а также снижение уровня иммуноглобулинов, ингибирующих агглютинацию тромбоцитов, индуцированную фВ. Высокий уровень аномального фВ в крови больных ТТП в ремиссию, равно как и снижение PGI₂ и C_3 компонента комплемента при семейных атипичных формах ГУС, является неблагоприятным фактором. Присоединение различных патологических воздействий (инфекции, осложненное течение беременности и родов, прием гормональных контрацептивов, некроз ткани) может провоцировать внутрисосудистую агглютинацию тромбоцитов посредством фВ, уровень которого при этом резко снижается. Из лечебных мероприятий, как и при семейных формах ГУС, наиболее эффективны плазмаферез и переливание свежзамороженной плазмы.

Гемолитические анемии, вызванные инфекциями

Повреждение эритроцитарной мембраны и гемолиз могут быть обусловлены воздействием токсинов и других бактериальных продуктов. Гемолиз, связанный с инфекцией, наблюдается при клостридиальном сепсисе, стрептококковом, стафилококковом, энтерококковом сепсисе и/или эндокардите. Малярийный плазмодий, бабезия, бартонелла вызывают прямое поражение эритроцитов с развитием внутрисосудистого гемолиза. Диагноз основывается на обнаружении паразитов в эритроцитах при исследовании периферической крови. Внутриэритроцитарные включения при малярии", наблюдаются ранние кольцевидные формы, синеватого цвета, могут иметь на концах красную точку (точки). *Plasmodium falciparum* распознаются по характерной конфигурации в виде наушников и бананообразному макрогаметоциту. При инвазии *P. vivax* и *P. ovale* наблюдаются гранулы Шюффнера. При инвазии *Babesia microti* паразиты похожи на малярийный плазмодий, можно наблюдать фигуру в виде «мальтийского креста».

Диагностика гемолитических анемий

План обследования больного при подозрении на ГА

1. Анализы, подтверждающие наличие ГА:

- 1) общий анализ крови с определением числа ретикулоцитов и морфологической характеристикой эритроцитов;
- 2) биохимический анализ крови — «гемолитический комплекс», включающий определение билирубина и его фракций, гаптоглобина, свободного гемоглобина плазмы.

2. Анализы, уточняющие форму гемолитической анемии:

- 1) осмотическая резистентность эритроцитов;

- 2) эритроцитометрия и построение кривой Прайс-Джонса;
 - 3) определение ферментов эритроцитов;
 - 4) определение типа гемоглобинов;
 - 5) определение антител к эритроцитам — проба Кумбса, иммуноферментный метод, радиоиммунологический метод.
3. Тщательный анамнез жизни ребенка, а также семейный анамнез: наличие анемий, «желтух», желчнокаменной болезни у родственников.
 4. Общеклинические обследования: анализы мочи, кала, посевы, ЭКГ, осмотры специалистов, определение точного диуреза при наличии гемоглобинурии, а также обследования по индивидуальным показаниям.
 5. При подозрении на наследственную гемолитическую анемию при наличии соответственного анамнеза — обследование родителей.
 6. При гемоглобинопатиях возможна пренатальная диагностика серповидно-клеточной анемии, большой талассемии.

Для диагностики проводят прямую аспирацию крови из вен плаценты в ходе фетоскопии в сроки 16-20 нед беременности. Полученную кровь инкубируют с ^{14}C -лейцином, после чего проводят оценку синтеза полипептидных цепей ретикулоцитами. В случае, если плод обречен на развитие серповидно-клеточной анемии во внеутробном периоде жизни, синтезируются только α , γ и P-S-полипептидные цепи. У гомозиготных по α -талассемии плодов отмечается выраженное снижение синтеза γ -цепей.

Существуют генноинженерные способы диагностики серповидно-клеточной анемии и α -талассемии *in utero*. Небольшие нуклеотидные перестройки могут быть обнаружены ферментами рестрикции. Также выявление пораженных плодов можно осуществлять при использовании рестриктаз-нуклеазы для анализа ДНК фибробластов из амниотической жидкости.

Лечениебольных гемолитическими анемиями

Лечение в периоде гемолитического криза

Лечение ребенка в периоде гемолитического криза всегда проводится в стационаре и направлено прежде всего на купирование анемического синдрома, синдрома билирубиновой интоксикации и профилактику осложнений.

Режим

Строгий постельный на весь острый период.

Диета

Диета — стол № 5 (печеночный) по Певзнеру.

Обязательно включают в рацион продукты, обладающие липотропным (творог, отварное нежирное мясо, рыба, греча) и холекинетическим действием (растительное масло, яйца, мед).

Назначают обильное питье, можно использовать 5 % глюкозу, минеральную воду (боржом, эссенуки № 17, эссенуки № 4). Энтерально в зависимости от возраста больного вводят до 1,5 л жидкости в сутки.

По показаниям возможен перевод больного на парентеральное питание.

Заместительная терапия

Показанием к проведению заместительной терапии является наличие у больного тяжелой гемолитической анемии, при которой уровень гемоглобина снижен до 80-70 г/л и менее. Для гемотрансфузии желательно использовать относительно свежую эритроцитную массу (срок хранения менее одной недели) или ЭМОЛТ (эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) в дозе 5-10 мл/кг веса больного. После гемотрансфузии ребенку

проводят термометрию (через 1, 2 и 3 часа после завершения трансфузии), выполняется анализ мочи. Уровень гемоглобина контролируется до и после трансфузии. При улучшении состояния больного, повышении уровня гемоглобина до 90 г/л дальнейшая гемотрансфузионная терапия не проводится.

При переливании эритроцитной массы больным с аутоиммунными гемолитическими анемиями необходимо проявлять особую осторожность. В этих случаях оптимальным является переливание ЭМОЛТ (отмытых эритроцитов) после индивидуального подбора между эритроцитами донора и сывороткой реципиента с помощью непрямой реакции Кумбса и лишь по жизненным показаниям. Гемотрансфузии сопровождаются лишь транзиторным эффектом. Обычно переливают относительно небольшие объемы ЭМОЛТ по мере необходимости на фоне высокодозной кортикостероидной терапии. При холодовой гемагглютининовой болезни, как правило, уровень НЬ остается в пределах 70 г/л, больные к указанной степени анемии адаптированы и гемотрансфузий в подавляющем большинстве случаев не требуется.

У больных серповидно-клеточной анемией выделяют следующие показания к гемотрансфузиям:

1. Неотложные переливания крови

- 1) тяжелая анемия
- 2) секвестрационный криз
- 3) апластический криз
- 4) кровопотеря

2. Постоянные переливания крови

- 1) инсульт
- 2) тяжелый болевой криз
- 3) беременность
- 4) подготовка к полостной операции

3. Заменное переливание крови

- 1) острый торакальный синдром тяжелого течения

- 2) инсульт
- 3) артериальная гипоксемия
- 4) рефрактерный приапизм
- 5) перед офтальмологической операцией
- 6) перед церебральной ангиографией
- 7) перед полостной операцией

Неотложное переливание крови показано, когда необходимо увеличить транспортную функцию крови без выраженного снижения уровня HbS. Постоянные переливания крови проводят для снижения уровня HbS. Обычно его поддерживают на уровне не более 30 %; для этого достаточно вводить эритроцитную массу в дозе 10-15 мг/кг каждые 3-4 нед. Заменные переливания крови быстро нормализуют Ht и уровень HbS. Их проводят по жизненным показаниям.

Понижение уровня HbS необходимо перед операцией, так как большие операции и наркоз могут спровоцировать осложнения, например, острый торакальный синдром. У детей обычно замещают по 1,5 ОЦК тремя инфузиями с 6-8-часовыми интервалами. Общий объем трансфузии (ml) = 35 x m (kg). После трансфузии уровень гемоглобина должен равняться 100 г/л, при котором риск осложнений во время операции минимален.

При серповидно-клеточной анемии часто развивается сенсбилизация к антигенам эритроцитов и трансфузионные реакции — в 17,6 % случаев. Чтобы предотвратить сенсбилизацию, для переливаний по возможности используют эритроциты, совместимые по дополнительным антигенам: C, D, E, c, e, K. Сенсбилизированным больным переливают только совместимые по дополнительным антигенам препараты крови.

У больных талассемией проводится программная гемотрансфузионная терапия, позволяющая получить ряд клинических преимуществ: поддерживать нормальным активный образ жизни больного, адекватное развитие и рост ребенка; полностью подавить эритропоэз и тем самым избежать прогрессирующей гиперплазии костного мозга, при-

водящей к возникновению выраженной спленомегалии и косметических дефектов, связанных с изменениями костей лицевого черепа; минимизировать дилатацию сердца и остеопороз. Гемотрансфузии проводятся каждые 4 нед, уровень гемоглобина до гемотрансфузии должен составлять не менее 100 г/л, после переливания — 140 г/л; в межтрансфузионном периоде оптимальным является уровень гемоглобина 120-130 г/л. Доза эритроцитарной массы равна 12-15 мл/кг (3 мл/кг эритроцитарной массы увеличивает уровень гемоглобина на 10 г/л), если больной не спленэктомирован, рассчитанную дозу увеличивают на 20-30 %. Необходимая доза эритроцитарной массы вводится одномоментно. Подбор доноров следует осуществлять с особой тщательностью для максимального отдаления явлений изоиммунизации и для предупреждения посттрансфузионных реакций.

Дезинтоксикационная терапия

1. Инфузионная терапия.

Назначается внутривенное капельное введение 10 % раствора глюкозы (10 мл/кг веса) с инсулином (1 ед. инсулина на 50 мл 10 % раствора глюкозы), кокарбоксилазой и аскорбиновой кислотой — от однократного в течение суток до круглосуточной инфузии в зависимости от степени тяжести больного.

Для нормализации сосудистого тонуса и улучшения реологических свойств крови возможно назначение реополиглокина в дозе 15 мл/кг веса больного.

На фоне инфузионной терапии обязателен контроль диуреза.

2. Спазмолитики и желчегонные средства: но-шпа, аллохол, 25 % раствор магния сульфата, холосас.
3. Фенобарбитал — обладает билирубинконъюгирующим действием, индуцируя глюкуронилтрансферазную систему печени — по 10-15 мг/кг х 3 раза в день, курс лечения составляет 7-10 дней.

Антиоксиданты

Препараты витамина Е, эревит — эффективны у больных с дефицитом Г-6-ФД.

Препараты, способствующие увеличению восстановленного глутатиона в эритроцитах

Ксилит — по 0,25-0,5 х 3 раза в день в сочетании с рибофлавином по 0,02-0,05 х 3 раза в день.

Кортикостероидная, цитостатическая, иммуносупрессивная терапия

Кортикостероидная терапия у больных аутоиммунными гемолитическими анемиями является основным средством, устраняющим гемолиз. Возможно назначение метипреда (30 мг/кг/сут внутривенно) или преднизолона энтерально. Стартовая доза преднизолона составляет 2-2,5 мг/кг/сут или 40-50 мг/м² поверхности тела в сутки. В некоторых случаях тяжелого гемолиза может возникнуть необходимость увеличения дозы преднизолона до 6-10 мг/кг/сут с целью сдерживания гемолитического процесса. Лечение продолжают до получения эффекта (средняя длительность лечения 2-3 мес) под контролем количества ретикулоцитов крови, после чего дозу преднизолона постепенно снижают до минимальной поддерживающей. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально. При обострении заболевания необходимо вернуться к исходной полной дозе кортикостероидных препаратов. После достижения полной ремиссии возможен отказ от лечения гормональными препаратами.

В резистентных к гормональной терапии случаях с высокой активностью иммунопатологического процесса одновременно назначают цитостатики: циклофосфан 4-5 мг/кг/сут или азатиоприн 2-4 мг/кг/сут. Возможно назначение иммуносупрессивной терапии: циклоспорин А в дозе 5 мг/кг/сут.

В некоторых случаях положительный эффект оказывает использование внутривенных иммуноглобулинов G в высокой дозе 5 г/кг/сут.

При холодовой гемагглютининовой болезни кортикостероидная терапия в большинстве случаев неэффективна. Отмечен частичный и лишь кратковременный эффект терапии хлорбутином в сочетании с плазмаферезами в отношении снижения титра Холодовых антител.

Экстракорпоральные методы лечения

Эритроцитаферез с последующим введением отмытых эритроцитов показан больным серповидно-клеточной анемией во время окклюзионных кризов.

У больных аутоиммунными гемолитическими анемиями, резистентных к кортикостероидной, иммуносупрессивной терапии и спленэктомии, возможно изолированное применение плазмафереза или сочетание плазмафереза с эритроцитаферезом.

Профилактика и лечение осложнений

I. Профилактика острой почечной недостаточности

1. Контроль суточного диуреза ежедневно, по показаниям — почасовой диурез
2. 4 % раствор натрия гидрокарбоната в дозе 5 мл/кг/сут (предупреждает развитие метаболического ацидоза и действует как слабый диуретик)
3. 2,4 % раствор эуфиллина в дозе 4-6 мг/кг/сут внутривенно капельно в 250-500 мл 0,9 % NaCl (улучшает почечный кровоток, обладает дезагрегантным и слабым диуретическим действием)
4. Форсированный диурез: 10 % раствор маннитола в дозе 0,5 г/кг массы тела больного 2 раза в день, лазикс в дозе 1-2 мг/кг 1-2 раза в день
5. Гемодиализ: при острой почечной недостаточности, показаниями являются нарастающая азотемия с по-

вышением уровня мочевины в крови более чем на 25 мМ/сут и стойкая гиперкалиемия (более 7,5 мМ/л)

II. Профилактика ДВС-синдрома

1. Гепарин в дозе 25 ед/кг в час путем непрерывной инфузии
2. Курантил в дозе 4–6 мг/кг/сут
3. По показаниям при снижении уровня антитромбина III: свежемороженая плазма 10 мл/кг веса больного

III. Лечение арегенераторного криза

1. Заместительная терапия: эритроцитная масса внутривенно в дозе 7-10 мл/кг, при уровне гемоглобина менее 70 г/л
2. Преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут
3. Витамин В₁₂ внутримышечно в дозе 100-200 мкг до появления ретикулоцитоза
4. Витамин В₆ внутримышечно в возрастной лечебной дозе
5. Фолиевая кислота 0,001 3 раза в день

По мере появления ретикулоцитоза дальнейшее стимулирование кроветворения не проводится. Доза преднизолона постепенно снижается до полной отмены. Отсутствие реакции на проведение подобной схемы лечения приводит к необходимости решения вопроса о проведении спленэктомии.

IV. Отек головного мозга

Проводится дегидратационная терапия

1. Введение концентрированных растворов глюкозы: 20 % раствор глюкозы 5 мл/кг вместе с инсулином (1 ед. на 25 мл раствора)
2. Ограничение водной нагрузки до $\frac{2}{3}$ от возрастных потребностей
3. Лазикс 1-2 мл/кг 1-2 раза в сутки или маннитол (10 %-0,5 г/кг) каждые 12 часов

V. Острая сердечно-сосудистая недостаточность

1. Оксигенотерапия

2. Кардиотрофическая терапия: панангин + 10 % раствор глюкозы (10 мг/кг) с инсулином (1 ед инсулина на 50 мл этого раствора) и кокарбоксилазой (20 мг/кг)

3. Устранение гиперволемии и отеков. Диуретики: лазикс 1-2 мг/кг, ограничение питьевого режима

4. Улучшение периферического и коронарного кровообращения: дезагреганты (курантил 4-6 мг/кг/сут), сосудорасширяющие препараты (никошпан внутримышечно)

VI. У больных серповидно-клеточной анемией

1. Купирование болевого криза

1) инфузионная терапия для коррекции дегидратации и ацидоза (объем жидкости $2250 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$ с добавлением 50 % соды)

2) обезболивающая терапия — анальгетики: при тяжелом кризе морфин в разовой дозе 0,15 мг/кг (максимально 10 мг) подкожно или внутримышечно каждые 3 часа; при умеренных болях — метадон в разовой дозе 0,15 мг/кг энтерально каждые 4 часа; при легких болях — кодеин в разовой дозе 0,75 мг/кг энтерально каждые 4 часа или аспирин $1,5 \text{ г/м}^2/\text{сут}$, разделив на 6 приемов.

3) антибактериальная терапия по показаниям

4) гемотрансфузионная терапия по показаниям

5) оксигенотерапия по показаниям

2. Купирование острого торакального синдрома

1) обследование: клинический анализ крови с ретикулоцитами; рентгенограмма грудной клетки; КОС; посев крови; посев мокроты; ЭКГ; серологическое обследование (*Mycoplasma pneumoniae*)

2) антибактериальная терапия:

• цефуроксим 100-500 мг/кг/сут внутривенно

- при выделении *Mycoplasma* — макролиды
- 3) обменное переливание по показаниям:
- $\text{PaO}_2 < 70$ мм рт. ст.
 - острая правожелудочковая недостаточность
 - быстро прогрессирующая пневмония
 - диспноэ, тахипноэ
3. Купирование инфекционных осложнений
- 1) обследование: клинический анализ крови с ретикулоцитами; рентгенограмма грудной клетки; анализ мочи общий; посев мочи; посев кала; серологическое обследование (в том числе титры *Mycoplasma pneumoniae*); исключение остеомиелита; люмбальная пункция (у всех детей до 1 года; у более старших — при минимальном подозрении на менингит)
- 2) антибактериальная терапия.
- Цефотаксим (клафоран) или другой антибиотик, эффективный в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* в дозе 100—150 мг/кг/сут внутривенно; если причина лихорадки не установлена, антибактериальную терапию продолжают до получения отрицательных результатов посева крови.
 - Если апирексия достигнута в течение 72 ч, антибактериальную терапию продолжают цефалоспорином или аугментин ом энтерально.

VII. У больных талассемией

1. При наличии признаков шока

- 1) обследование: уровень НЬ, электролитов, Са, глюкозы; анализ мочи общий; посев крови; для дифференциальной диагностики между кардиогенным и септическим шоком — ЭКГ, ЦВД, УЗИ сердца
- 2) при кардиогенном шоке
- диуретики
 - сердечные гликозиды
 - тщательное мониторирование ЦВД и сердечного выброса

- десферал 15 мг/кг/ч внутривенно
- 3) при септическом шоке
- посев крови из двух периферических вен
 - антибиотики широкого спектра действия внутривенно (цефалоспорины III поколения и аминогликозиды)
 - инфузионная терапия (10 мл/кг)
 - допамин — по показаниям
 - коагулограмма для исключения ДВС-синдрома
 - мониторинг ЦВД
 - газы артериальной крови
 - рентгенограмма грудной клетки
- 4) при диабетическом кетоацидозе
- массивная инфузионная терапия
 - сердечный мониторинг

Спленэктомия

Широко используется для лечения больных различными формами гемолитических анемий. Спленэктомию лучше проводить в плановом порядке в периоде компенсации гемолиза; оптимальным возрастом считается 4—5-летний, однако *по* показаниям при тяжелом гемолитическом процессе спленэктомия может выполняться даже у детей раннего возраста.

В результате удаления селезенки устраняется не только место разрушения эритроцитов и образования антител (при аутоиммунных гемолитических анемиях), но и скопления эритроцитов, устраняется причина гемодилуции, уменьшается кровяное русло, то есть пространство для распределения эритроцитов, вследствие чего эритропоэз, а также гемотрансфузии становятся более эффективными. Нередко у больных обнаруживаются добавочные селезенки. Ревизия брюшной полости на предмет наличия добавочных селезенок должна проводиться обязательно, так как незамеченные и оставленные добавочные селезенки могут стать причиной рецидива.

После спленэктомии существует повышенная склонность к инфекционным заболеваниям, особенно в течение первого года после операции. Наибольшую опасность представляет пневмококковый сепсис, в связи с этим в ряде стран перед спленэктомией проводят иммунизацию поливалентной пневмококковой вакциной, а после операции в течение первого года больным назначается пенициллинотерапия (бициллин-5 ежемесячно). Сепсис не часто осложняет спленэктомию у детей старшей возрастной группы, однако лихорадящий ребенок должен находиться под тщательным наблюдением; его необходимо лечить с учетом возможности развития угрожающей жизни инфекции.

Абсолютным показанием к спленэктомии является наследственный микросфероцитоз, особенно у больных с частыми гемолитическими кризами, перенесенным арегенераторным кризом и развитием желчнокаменной болезни. Положительный эффект спленэктомии отмечается в первые дни после операции — значительно улучшается самочувствие детей, исчезает желтушность и бледность кожных покровов. После операции у большинства больных гемолитические кризы прекращаются. Содержание гемоглобина и уровень эритроцитов значительно повышаются уже в первые часы после операции. Число ретикулоцитов нормализуется на 7-10-й день после операции. На 7-12-й день возникает послеоперационный тромбоцитоз, коррекции у детей не требует.

При ферментопатиях, протекающих с внутрисосудистым гемолизом, спленэктомия неэффективна. При смешанной локализации гемолиза или преимущественно внутриклеточном гемолизе показаниями к спленэктомии являются частые и тяжелые гемолитические кризы, развитие гиперспленизма.

У больных гемоглобинопатиями показаниями к спленэктомии являются:

1. При серповидно-клеточной анемии — повторные секвестрационные кризы или гиперспленизм.

2. При талассемии — прогрессирующее увеличение размеров селезенки (8 см и более из-под реберной дуги) с развитием гиперспленизма. Абсолютное показание — увеличивающаяся потребность в гемотрансфузиях более чем на 50 %

от первоначального уровня в течение 6 мес. Потребность в переливании эритроцитной массы в объеме более 250 мл/кг в течение года может свидетельствовать о гиперспленизме и быть аргументом в пользу спленэктомии. У некоторых больных, перенесших спленэктомию, может развиваться генерализованный сепсис, поэтому операцию следует проводить только при строгих показаниях и как можно в более позднем периоде жизни.

У больных аутоиммунными гемолитическими анемиями спленэктомию выполняют в случае отсутствия эффекта от длительной (6-12 мес) кортикостероидной терапии. На более ранних сроках спленэктомию можно производить в момент тяжелого гемолитического криза, когда сверхвысокие дозы преднизолона не устраняют нарастающего гемолиза и больному угрожает гибель. При лечении Холодовых форм аутоиммунной гемолитической анемии спленэктомия неэффективна, так как эритроциты элиминируются в основном в печени, а не в селезенке.

Хелаторная терапия

Лечение хелаторами является обязательным компонентом терапии у больных талассемией, так как в результате длительной трансфузионной терапии развивается гемосидероз (установлено, что в среднем такие больные получают 165 (140) мг эритроцитной массы /кг в год, что соответствует 180 (160) мг Fe/кг в год или 0,49 (0,44) мг Fe/кг в сутки; в скобках приведены значения для спленэктомированных больных). Для выведения избытков железа из организма назначают десферал (дефероксамин) или деферипрон, которые уменьшают отложение железа в паренхиматозных органах (печени, сердце, эндокринных железах) и снижают уровень ферритина сыворотки. Препараты связывают не только свободное сывороточное железо, но и извлекают железо из комплексов с трансферрином и ферритином, а также внутриклеточное железо, в основном из гепатоцитов, и выводят его в виде водорастворимых комплексов через почки, окрашивая мочу в красный цвет. Показания к назначению хелаторов: уровень ферритина

> 1000 нг/мл и положительные результаты десфераловой пробы (суточная экскреция железа с мочой > 50 % от ежедневной перегрузки железом; ежедневно пациент получает 1 мг железа в 1 мл ЭМОЛТ). Во время каждой гемотрансфузии вводится 500 мг диферала внутривенно капельно с отмытыми эритроцитами, кроме того, больные получают десферал ежедневно в дозе 25-50 мг/кг/сут внутримышечно в 2 инъекции. Более эффективным является подкожное введение десферала в верхнюю треть плеча или под кожу живота в дозе 40-60 мг/кг/сут в течение 8-10 ч во время ночного сна с помощью портативного перфузора (5 дней в неделю). Деферипрон назначают в дозе 75—100 мг/кг/сут энтерально, разделив на 2-4 приема. У большинства больных таким способом удается поддерживать «отрицательный» баланс железа. Эффективность хелаторов повышается при одновременном назначении с ними аскорбиновой кислоты — детям до 3 лет в дозе 50 мг/сут, старше 3 лет — 200 мг/сут. Курс аскорбиновой кислоты назначают не ранее, чем через месяц от начала десфералотерапии.

Осложнения десфералотерапии: местные реакции (отек, гиперемия в месте введения), анафилактические, токсические эффекты (развиваются при длительной терапии или использовании препаратов в высоких дозах — 100 мг/кг/сут или при лечении больных, не имеющих гемосидероза): миопия, катаракта, ночная слепота, снижение слуха, дисплазия метафизов.

У больных СКА хелаторы назначают при уровне ферритина выше 2500-3000 нг/мл.

При выраженных перегрузках железом (уровень ферритина сыворотки более 5 000 нг/мл) терапию начинают десфералом в дозе 6-8 г в сутки внутривенно капельно равномерно в течение 24 ч и через 2-3 нед переходят на монотерапию деферипроном (50—75 мг/кг/сут) или десфералом (40-50 мг/кг/сут подкожно в течение 8-10 ч с помощью портативного перфузатора 5 дней в неделю). Возможна комбинированная терапия хелаторами: деферипрон 50-75 мг/кг/сут ежедневно в сочетании с десфералом 40-50 мг/кг/сут 2-3 раза в неделю или 50-

75 мг/кг/сут внутривенно параллельно гемотрансфузии 1 раз в месяц. Установлено, что комбинированная терапия позволяет при отсутствии риска развития токсических проявлений добиться значительного усиления хелирующего эффекта.

Трансплантация костного мозга

Может быть выполнена у больных талассемией, по данным литературы, эффективность аллогенной ТКМ у таких больных достигает 90 %.

ТКМ при талассемии более эффективна у больных до 3 лет, не получавших массивную трансфузионную терапию и не имеющих выраженных осложнений заболевания.

При серповидно-клеточной анемии трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови от HLA-совместимого сиблинга может привести к стабилизации состояния больного. Показания к ТКМ при СКА:

- 1) возраст больных моложе 16 лет
- 2) наличие HLA-совместимого донора сиблинга
- 3) инсульт
- 4) рецидивирующий острый торакальный синдром
- 5) билатеральная пролиферативная ретинопатия
- 6) остеонекроз нескольких суставов
- 7) хронический приапизм
- 8) потребность в постоянных гемотрансфузиях

Противопоказания к ТКМ при СКА:

- 1) цирроз печени
- 2) поражение почек (клубочковая фильтрация менее 60 мл в минуту)
- 3) поражение ЦНС
- 4) тяжелые заболевания легких
- 5) СПИД

Наличие HLA-совместимого донора сиблинга имеется у 14 % больных СКА. ТКМ может быть проведена от неродственного донора при трансплантации стволовых клеток пуповинной крови.

Фармакологическое усиление синтеза фетального гемоглобина у больных гемоглобинопатиями

Высокий уровень HbF у больных гемоглобинопатиями значительно смягчает клинические проявления заболеваний. Так, у больных СКА уровень HbF > 10 % обеспечивает защиту от инсультов, HbF > 20 % препятствует развитию болевых кризов и осложнений со стороны легких. У больных талассемией высокий уровень HbF улучшает гемоглобинизацию эритроцитов за счет образования (X,^β-тетрамеров, не подвергающихся полимеризации и не вызывающих образование мишеневидных клеток и уменьшения накопления α-цепей, вызывающих неэффективный эритропоэз.

Для повышения уровня Hb F и снижения количества и тяжести болевых кризов у больных СКА в настоящее время наиболее широко используется гидроксимочевина. Препарат действует в S-фазу клеточного цикла, ингибирует выработку рибонуклеозидфосфонатредуктазы, что снижает способность клеток к делению. Установлено, что у больных СКА ежедневное назначение гидроксимочевины уменьшает необходимость в гемотрансфузиях на 50 %.

Гидроксимочевина назначается в стартовой дозе 15 мг/кг/сут энтерально. Каждые 6-8 нед доза повышается на 5 мг/кг/сут до достижения 35 мг/кг/сут максимально либо до установления максимально эффективной для больного дозы, либо до дозы, на которой появляются признаки токсичности:

- абсолютное количество нейтрофилов
< $2,0 \times 10^9/\text{л}$
- количество тромбоцитов < $80 \times 10^9/\text{л}$
- абсолютное количество ретикулоцитов $80\ 000/\text{мм}^3$

Клиническая эффективность препарата: Hb F > 20 %, повышение уровня общего Hb на 10–20 %

Обязателен мониторинг терапии:

- 1) клинический анализ крови 1 раз в 2 недели
- 2) электрофорез Hb 2 раза в месяц

- 3) при установлении стабильной и наиболее эффективной дозы — обследования 1 раз в месяц

Показания к назначению гидроксимочевины у больных СКА:

- 1) более 3 болевых кризов в год
- 2) поражение сосудов головного мозга с аллоиммунизацией
- 3) рецидивирующий острый торакальный синдром
- 4) хронические трофические язвы
- 5) повторные эпизоды приапизма
- 6) абсолютное количество ретикулоцитов более $150\ 000/\text{мм}^3$.

Противопоказания: острые заболевания печени; повышение уровня креатинина.

Побочные эффекты: миелосупрессия, алопеция, пигментация кожи, поражение ЖКТ, повышение аминотрансфераз, повышение креатинина, тератогенный эффект.

Особенности ведения больных в периоде компенсации гемолиза

1. Диспансерное наблюдение проводится постоянно при наследственных формах гемолитических анемий, в течение 2–3 лет после нормализации всех показателей крови при приобретенных формах, а также при наследственном микросфероцитозе после проведенной спленэктомии.
2. Диета, направленная на профилактику дискинезии желчевыводящих путей — стол № 5.
3. Курсы желчегонной терапии (по индивидуальному плану).
4. Медотвод от прививок и введения у-глобулина постоянно при аутоиммунных ГА, при наследственных ГА прививки разрешены в периоде компенсации гемолиза (не ранее чем через 3 мес после гемолитического криза), прививки не совмещают, перед проведением прививки и через 3 дня после прививки

- обязателен контроль клинического анализа крови с определением числа ретикулоцитов.
5. Медотвод от занятий физкультурой по общей программе; разрешаются занятия в группе ЛФК или по облегченной программе (без участия в соревнованиях и сдачи нормативов).
 6. Не рекомендуются резкие перемены климата, инсоляция, физиопроцедуры.
 7. При дефиците активности Г-6-ФД исключить прием следующих лекарственных веществ: сульфаниламидов, левомецетина, ацетилсалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, витамина К, нитрофуранов, метиленового синего. Исключить употребление конских бобов, голубики, черники.
 8. Контроль клинического анализа крови с определением количества ретикулоцитов 1 раз в 1-3 мес и при любом интеркуррентном заболевании.
 9. Осмотр ЛОР-врача, стоматолога 1 раз в 6 мес. Санация всех очагов инфекции — как консервативная, так и оперативная. Оперативная санация проводится не ранее, чем через 1,5-2 мес после гемолитического криза.
 10. УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год; осмотр гастроэнтеролога по показаниям.
 11. Курсы фолиевой кислоты, витаминов (группы В, С, А, Е) по 2-4 нед каждые 6 мес.
 12. Спленэктомированным больным необходимо наблюдение участкового педиатра и назначение антибактериальной терапии с первого дня интеркуррентного заболевания; по показаниям — госпитализация для уточнения локализации очага инфекции и проведения адекватной антибактериальной терапии.
 13. При серповидно-клеточной анемии:
 - 1) исключить полеты на самолетах, подводное плавание
 - 2) фолиевая кислота 0,001 — 1 раз в день курсами по 14 дней ежемесячно
 - 3) для профилактики инфекционных осложнений детям в возрасте от 3 мес до 5 лет возможно

назначение феноксиметилпенициллина по 125—250 мг внутрь ежедневно. В возрасте 2 лет вакцинация поливалентной пневмококковой вакциной. В возрасте 2-6 мес вакцинация против *Haemophilus influenzae*. Ежегодно вакцинация против гриппа

- 4) осмотр окулиста 1 раз в год
- 5) препараты цинка для улучшения физического и полового развития

14. При талассемии:

- 1) осмотр ЛОР-врача с проведением аудиометрии 1 раз в год
- 2) осмотр окулиста 1 раз в год
- 3) ЭКГ, УЗИ сердца 1 раз в год
- 4) рентгенограмма грудной клетки 1 раз в год
- 5) форма 50, серологические маркеры гепатита В и С 1 раз в год
- 6) биохимические анализы крови: печеночные ферменты, мочевая кислота, сахар — 1 раз в месяц; «железо-комплекс» крови — 1 раз в 6 месяцев
- 7) после 10 лет проба на толерантность к глюкозе — 1 раз в 2 года; уровень гонадотропных гормонов — 1 раз в год
- 8) курсы фолиевой кислоты, витаминов (группы В, С, Е) — больным, не получающим трансфузии
- 9) УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год и при болях в животе.
- 10) вакцинация против гепатита В
- 11) вес и рост 1 раз в 3 месяца, оценка полового развития 1 раз в год
- 12) подросткам: ежегодно курсы эстрогена/прогестерона или тестостерона для предотвращения эндокринных нарушений; для профилактики остеопороза: миакальцин 1 толчок в сутки интраназально + карбонат Са 1500 мг/сут энтерально + витамин D 400 МЕ в сутки энтерально.

Анемии недоношенных

Этиология и патогенез

Выделение этой группы анемий объясняется неоднородностью этиопатогенетических механизмов, приводящих к развитию анемического синдрома. Основными факторами, способствующими возникновению анемии на первом году жизни у недоношенных или у детей, родившихся с малой массой тела, являются прекращение эритропоэза, дефицит железа, дефицит фолатов и дефицит витамина Е (табл. 43).

Развитие ранней анемии недоношенных обусловлено, прежде всего, угнетением эритропоэза. Установлено, что с началом самостоятельного дыхания насыщение артериальной крови кислородом увеличивается с 45 до 95 %, вследствие чего резко тормозится эритропоэз. Одновременно уровень эритропоэтина (высокий у плода) снижается до неопределяемого. Укороченная продолжительность жизни эритроцитов плода также способствует анемии. Значительное увеличение общего объема крови, сопровождающее быстрое увеличение массы тела в первые 3 месяца жизни, создает ситуацию, которую образно называли «кровотечением в систему кровообращения». Во время этой ранней анемии недоношенных в костном мозге и ретикулоэндотелиальной системе содержится достаточное количество железа и ре-

зервы его даже увеличиваются, поскольку уменьшается объем циркулирующих эритроцитов. Однако у недоношенных детей первых месяцев жизни снижена способность к реутилизации эндогенного железа, баланс железа у них отрицательный (экскреция железа с калом увеличена). К возрасту 3-6 нед самый низкий уровень гемоглобина составляет 70—90 г/л, а у детей с очень низкой массой тела он еще ниже.

Таблица 43

Анемии недоношенных [Уиллоуби М., 1981]

Тип анемии	Механизм	Время максимального выявления, нед
Ранняя	Задержка эритропоэза + увеличивающийся объем (масса) крови	4-8
Промежуточная	Эритропоэз ниже необходимого для увеличивающегося объема крови	8-16
Поздняя	Истощение запаса железа, необходимого для насыщения увеличивающейся массы эритроцитов	16 и более
Мегалобластная	Дефицит фолата в связи с его неустойчивым балансом + инфекция	6-8
Гемолитическая	Дефицит витамина Е во время особой чувствительности эритроцитов к окислению	6-10

Ранняя фаза заканчивается, когда восстанавливается эритропоэз вследствие секреции эритропоэтина, стимулируемой развившейся анемией. Об этом свидетельствует появление ретикулоцитов в периферической крови, в которой раньше их не было. Эта фаза названа промежуточной. Снижение уровня гемоглобина в основном прекращается благодаря восстановлению эритропоэза (в возрасте 3 мес гемоглобин, как правило, составляет 100-110 г/л), но гемолиз и увеличение объема крови продолжают, что может задержать повышение концентрации гемоглобина. Однако

теперь резервы железа уже употребляются и они будут неизбежно меньше, чем в норме, по отношению к массе тела при рождении. К 16—20-й неделе резервы железа истощаются, и тогда впервые выявляются гипохромные эритроциты, указывающие на железодефицитную анемию, что ведет к дальнейшему снижению уровня гемоглобина — поздняя анемия недоношенных, если не будет начата терапия железом. Из этого описания патогенетических механизмов ясно, что введение железа может устранить или предупредить только позднюю анемию.

У доношенных детей в течение первых 8-10 недель жизни уровень гемоглобина также падает. Это явление называется физиологической анемией новорожденных. Она вызывается такими же механизмами, как и ранняя анемия недоношенных, но у доношенных детей продолжительность жизни эритроцитов менее укорочена и объем крови увеличивается не так быстро, следовательно, анемия менее глубокая. У недоношенных детей с малой массой тела уровень гемоглобина может достигать 80 г/л уже в возрасте 5 нед, тогда как у доношенных детей гемоглобин редко снижается ниже 100 г/л и минимальный его уровень выявляется на 8-10-й неделе жизни.

Причиной развития ранней анемии недоношенных у некоторых детей может быть недостаточность фолиевой кислоты, запасы которой у недоношенного новорожденного очень малы. Потребность же в фолиевой кислоте у быстро растущего недоношенного ребенка велика. Депо фолиевой кислоты расходуется обычно в течение 2-4 нед, что ведет к недостаточности этого витамина, усугубляющейся назначением антибиотиков (подавляющих микрофлору кишечника и, следовательно, синтез фолиевой кислоты), и присоединением кишечной инфекции. Особенно быстро развивается недостаточность фолиевой кислоты у недоношенного ребенка при его дефиците у матери во время беременности и в период лактации. При недостатке фолиевой кислоты кроветворение из нормобластического может перейти в мегалобластическое с неэффективным эритропоэзом: мегалобластоз в костном мозге, повышенное внут-

рикостномозговое разрушение эритроцитов, макроцитоз эритроцитов в крови.

У недоношенных детей важную роль в поддержании стабильности эритроцитов играет витамин Е, защищающий мембраны от окисления и участвующий в синтезе тема. Причину повышенного гемолиза эритроцитов объясняют дефицитом витамина Е. Запасы его у недоношенного ребенка при рождении низки: 3 мг при массе 1000 г (у доношенного 20 мг при массе 3500 г), а его всасывание в кишечнике недостаточно. Таким образом, сама недоношенность может быть причиной гиповитаминоза Е. На усвоение витамина Е неблагоприятно влияют асфиксия, родовая травма ЦНС, инфекции, часто встречающиеся у недоношенных детей. Искусственное вскармливание коровьим молоком повышает потребность в витамине Е, а назначение препаратов железа резко увеличивает его расходование. Все это ведет к недостаточности витамина Е в организме недоношенного ребенка первых месяцев жизни, следствием чего является повышенный гемолиз эритроцитов.

Недостаточность микроэлементов, особенно меди, магния, селена может усугубить раннюю анемию недоношенных.

Клиническая картина и лабораторные данные

Клиника ранней анемии недоношенных характеризуется некоторой бледностью кожных покровов и слизистых оболочек; при снижении гемоглобина ниже 90 г/л бледность нарастает, несколько снижается двигательная активность и активность при сосании, возможно появление систолического шума на верхушке сердца. Течение ранней анемии у большинства детей благоприятное.

Поздняя анемия недоношенных, обусловленная высокой потребностью в железе в связи с более интенсивными, чем у доношенных, темпами развития, клинически проявляется постоянно нарастающей бледностью кожи и слизистых оболочек, вялостью, слабостью, снижением аппетита. Выявля-

Характеристика препаратов железа для энтерального применения, выпускаемых в жидкой форме

Препараты железа	Форма выпуска	Количество элементарного железа	Дополнительные сведения
Актиферрин, капли	Флаконы по 30 мл	В 1 мл — 9,8 мг Fe^{2+}	1 мл препарата соответствует 18 каплям
Гемофер, капли	Флаконы с пипеткой по 10 мл	В 1 капле — 2,2 мг Fe^{2+}	1 мл препарата соответствует 20 каплям ¹
Мальтофер, капли	Флаконы по 30 мл	В 1 мл — 50 мг железа в виде полимальтозного комплекса гидроксида Fe^{3+}	1 мл препарата соответствует 20 каплям
Тотема	Ампулы по 10 мл	50 мг в 1 ампуле	Содержит 1,33 мг элементарного марганца и 0,7 мг элементарной меди в 1 ампуле

ют приглушение сердечных тонов, систолический шум, тахикардию. В клиническом анализе крови — гипохромная анемия, по тяжести коррелирующая со степенью недоношенности (легкая — гемоглобин 83-110 г/л, средней тяжести — гемоглобин 66-82 г/л и тяжелая — гемоглобин менее 66 г/л — анемия). В мазке крови определяется микроцитоз, анизоцитоз, полихромазния. Содержание сывороточного железа уменьшено, коэффициент насыщения трансферина железом снижен.

Профилактика анемии недоношенных

Профилактические мероприятия включают своевременную санацию очагов инфекции и лечение токсокозов беременных, соблюдение режима и правильности питания беременной.

Важны естественное вскармливание и профилактика сидеропении у матери (при сидеропении у матери ее молоко содержит железа в 3 раза меньше нормы, меди — в 2 раза, снижены или отсутствуют и другие микроэлементы), оптимальные условия выхаживания недоношенного ребенка и предупреждение у него заболеваний. С целью профилактики гиповитаминоза Е рекомендуют всем детям с массой тела менее 2000 г в первые 3 месяца жизни давать внутрь витамин Е в дозе 5-10 мг/сут. Для профилактики дефицита фолатов в последнем триместре беременности и недоношенным детям рекомендуют назначать фолиевую кислоту в дозе 1 мг в сутки курсами по 14 дней. Профилактику дефицита железа недоношенным детям проводят, начиная с 2-месячного возраста в течение всего первого года жизни. Препараты железа назначают внутрь из расчета 2-3 мг элементарного железа на 1 кг массы тела в сутки.

Лечение

Поскольку ранняя анемия относится к состояниям, отражающим процесс развития, лечения при ней обычно не тре-

буется, за исключением обеспечения полноценного питания для нормального гемопоэза, особенно поступления фолиевой кислоты и витамина Е, витаминов группы В, аскорбиновой кислоты.

Гемотрансфузии обычно не проводятся, однако при уровне гемоглобина ниже 70 г/л и гематокрита менее 0,3 л/л или сопутствующих заболеваниях может потребоваться переливание небольших объемов эритроцитной массы (объем гемотрансфузии должен обеспечить подъем гемоглобина до 90 г/л). Более массивные гемотрансфузии могут затянуть процесс спонтанного выздоровления за счет угнетения эритропоэза.

Для лечения поздней анемии недоношенных важна правильная организация выхаживания — рациональное питание, прогулки и сон на свежем воздухе, массаж, гимнастика, профилактика интеркуррентных заболеваний и так далее.

Терапия препаратами железа внутрь назначается из расчета 4-6 мг элементарного железа на 1 кг массы в сутки. У недоношенных детей оптимальным является назначение жидких форм препаратов железа, характеристика которых представлена в табл. 44.

Продолжительность лечения препаратами железа зависит от степени тяжести анемии. В среднем восстановление показателей красной крови наступает через 6-8 нед, однако лечение препаратами железа у недоношенных детей необходимо продолжать в течение 6-8 нед до восстановления запасов железа в депо. Терапия поддерживающими дозами препаратов железа (2-3 мг/кг/сут) должна продолжаться с профилактической целью до конца первого года жизни.

Одновременно с препаратами железа целесообразно назначать аскорбиновую кислоту, витамины В₆ и В₁₂. При упорной непереносимости препаратов железа, назначаемых внутрь, при тяжелой степени железодефицитной анемии показано внутримышечное назначение препаратов железа (феррум-лек).

Диспансерное наблюдение

Недоношенные дети с анемией в период выраженности клинико-гематологических изменений должны наблюдаться врачом не реже 1 раза в неделю с контролем клинического анализа крови каждые 10-14 дней на фоне лечения препаратами железа. При неэффективности терапии и в случаях тяжелой анемии показана госпитализация для выяснения рефрактерности к препаратам железа и лечения.

Симптоматические анемии

Развитие анемии возможно при ряде патологических состояний, казалось бы, не связанных с кроветворной системой. Диагностических трудностей, как правило, не возникает, если основное заболевание известно и анемический синдром не превалирует в клинической картине. Значение симптоматических (вторичных) анемий объясняется их относительной частотой в педиатрии и возможной резистентностью к терапии. Наиболее часто симптоматические анемии наблюдаются при хронических инфекциях, системных заболеваниях соединительной ткани, болезнях печени, эндокринной патологии, хронической почечной недостаточности, опухолях.

Анемии при хронических воспалительных процессах, инфекциях

Наиболее часто встречаются при гнойно-воспалительных процессах, протозойных инфекциях, ВИЧ-инфекции. Установлено, что при любой хронической инфекции, продолжа-

ющейся более 1 мес, наблюдается снижение гемоглобина до 110-90 г/л.

В происхождении анемии имеют значение несколько факторов:

1. Блокада перехода железа из ретикулоэндотелиальных клеток в эритробласты костного мозга;
2. Увеличение расходов железа на синтез железосодержащих ферментов и, соответственно, уменьшение количества железа, идущего на синтез гемоглобина;
3. Укорочение продолжительности жизни эритроцитов, обусловленное усилением активности клеток ретикулоэндотелиальной системы;
4. Нарушение выделения эритропоэтина в ответ на анемию при хроническом воспалении и, как следствие этого, снижение эритропоэза;
5. Снижение всасывания железа при лихорадке.

В зависимости от длительности хронического воспаления, обнаруживают нормохромную нормоцитарную анемию, реже гипохромную нормоцитарную анемию и при очень большой давности заболевания — гипохромную микроцитарную анемию. Морфологические признаки анемии неспецифичны. В мазке крови обнаруживают анизоцитоз. Биохимически выявляют снижение сывороточного железа и железосвязывающей способности сыворотки при нормальном или повышенном содержании железа в костном мозге и ретикулоэндотелиальной системе. В дифференциальной диагностике от истинных железodefицитных анемий помогает уровень ферритина: при вторичных гипохромных анемиях уровень ферритина нормальный или повышенный (ферритин — белок острой фазы воспаления), при истинном дефиците железа уровень ферритина низкий.

Лечение направлено на купирование основного заболевания. Препараты железа назначают больным с низким уров-

нем сывороточного железа. Для лечения используют витамины (особенно группы В). У больных СПИДом, имеющих низкий уровень эритропоэтина, его введение в больших дозах может корригировать анемию.

Острые инфекции, особенно вирусные, могут вызывать селективную транзиторную эритробластопению или транзиторную аплазию костного мозга. Парвовирус В19 является причиной регенераторных кризов у больных гемолитическими анемиями.

Анемия при системных заболеваниях соединительной ткани

По литературным данным, анемия наблюдается примерно у 40 % больных системной красной волчанкой и ревматоидным артритом. Основной причиной развития анемии считается недостаточная компенсаторная реакция костного мозга, обусловленная нарушенной секрецией эритропоэтина. Дополнительными факторами анемизации являются развитие дефицита железа, вызванное постоянными скрытыми кровотечениями через кишечник на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и истощение резервов фолатов (потребность в фолиевой кислоте повышена в связи с пролиферацией клеток). У больных системной красной волчанкой, кроме того, может быть аутоиммунная гемолитическая анемия и анемия вследствие почечной недостаточности.

Анемия чаще всего нормохромная нормоцитарная, иногда гипохромная микроцитарная. Имеется корреляция между концентрацией гемоглобина и СОЭ — чем выше СОЭ, тем ниже уровень гемоглобина. Уровень железа в сыворотке низкий, железосвязывающая способность также низкая.

Терапия препаратами железа в активную фазу может быть эффективна у детей в возрасте до 3 лет, так как у них часто имеется ранее возникший дефицит железа, а также у больных с крайне низким уровнем сывороточного железа

и низким коэффициентом насыщения трансферрина железом. Снижение активности болезни под влиянием патогенетической терапии приводит к быстрому повышению содержания железа в сыворотке и увеличению транспорта железа в костный мозг. Больным может быть назначена терапия эритропоэтином, однако пациентам требуются большие дозы эритропоэтина и даже на высокие дозы отмечается различная степень ответа. Установлено, что чем выше уровень базального эритропоэтина, циркулирующего в плазме пациента, тем меньше эффективность терапии эритропоэтином.

Вторичная аутоиммунная гемолитическая анемия у больных системными заболеваниями соединительной ткани нередко купируется при лечении основного заболевания. Первым этапом лечения является терапия кортикостероидами и при необходимости проведение спленэктомии. При резистентности гемолиза к указанным методам терапии добавляют цитостатики (циклофосфан, азатиоприн), циклоsporин А, большие дозы иммуноглобулина для внутривенного введения. Для быстрого снижения титра антител можно использовать плазмаферез.

Анемии при заболеваниях печени

При циррозе печени у больных с синдромом портальной гипертензии развитие анемии обусловлено дефицитом железа вследствие периодических кровопотерь из варикозно расширенных вен пищевода и желудка и гиперспленизмом. Цирроз может сопровождаться «шпороклеточной анемией» с фрагментацией эритроцитов. Гипопротеинемия усугубляет анемию вследствие увеличения объема плазмы.

При болезни Вильсона — Коновалова возможна хроническая гемолитическая анемия вследствие скопления меди в эритроцитах.

При вирусном гепатите может развиваться апластическая анемия.

У части больных возможен дефицит фолиевой кислоты. Уровень витамина B_{12} при тяжелых заболеваниях печени патологически повышен, так как витамин «выходит» из гепатоцитов.

Лечение анемии симптоматическое и зависит от основного механизма ее развития — восполнение дефицита железа, фолатов и т. д.; оперативное лечение при синдроме портальной гипертензии.

Анемии при эндокринной патологии

Анемия часто диагностируется при гипотиреозе (врожденном и приобретенном), обусловлена снижением выработки эритропоэтина. Чаще анемия нормохромная нормоцитарная, может быть гипохромной из-за дефицита железа, обусловленного нарушением его всасывания при гипотиреозе, или гиперхромной макроцитарной из-за дефицита витамина B_{12} , развивающегося вследствие повреждающего действия антител, направленных против клеток не только щитовидной железы, но и париетальных клеток желудка, что ведет к дефициту витамина B_{12} . Заместительная терапия тироксином приводит к улучшению и постепенной нормализации гематологических показателей, по показаниям назначают препараты железа и витамин B_{12} .

Развитие анемии возможно при тиреотоксикозе, хронической недостаточности коры надпочечников, гипопитуитаризме.

Анемия при хронической почечной недостаточности

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — синдром, обусловленный необратимой гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного заболевания почек.

С потерей массы функционирующих нефронов происходит прогрессирующая утрата почечных функций, в том числе снижается продукция эритропоэтина. Развитие анемии у больных ХПН преимущественно обусловлено снижением синтеза эритропоэтина. Установлено, что снижение способности почек к выработке эритропоэтина совпадает, как правило, с появлением азотемии: анемия развивается при уровне креатинина 0,18—0,45 ммоль/л и ее тяжесть коррелирует с выраженностью азотемии. С прогрессированием почечной недостаточности присоединяются осложнения уремии и программного гемодиализа (кровопотери, гемолиз, нарушение баланса железа, кальция, фосфора, влияние уремических токсинов и пр.), что усложняет и индивидуализирует патогенез анемии при ХПН и усугубляет ее тяжесть.

Анемия обычно нормохромная нормоцитарная; уровень гемоглобина может быть снижен до 50-80 г/л; при появлении дефицита железа — гипохромная мнкроцитарная.

Лечение проводят рекомбинантным человеческим эритропоэтином (эпокрин, рекормон), который назначают при наличии анемии как больным, еще не нуждающимся в гемодиализе, так и на поздних стадиях хронической почечной недостаточности. При необходимости назначают препараты железа, фолиевую кислоту, аскорбиновую кислоту, витамины группы В (В₁, В₆, В₁₂), анаболические стероиды. Гемотрансфузии проводят, главным образом, для экстренной коррекции прогрессирующей тяжелой анемии (снижение уровня НЬ ниже 60 г/л), например, при массивных кровотечениях. Эффект от гемотрансфузии лишь временный, в дальнейшем необходима консервативная терапия.

Анемии при новообразованиях

Выделяют следующие причины развития анемии при злокачественных заболеваниях [Уиллоуби М. Л., 1981]:

1. Геморрагический статус
2. Дефицитные состояния
3. Дизэритропоэтические анемии
 - 1) анемия подобная наблюдающимся при хроническом воспалении;
 - 2) сидеробластная анемия
 - 3) эритроидная гипоплазия
4. Гемоднлюция
5. Гемолиз
6. Лейкоэритробластная анемия и инфильтрация костного мозга
7. Лечение цитостатиками.

У больных лимфомой или лимфогранулематозом описана рефрактерная гипохромная анемия, характеризующаяся биохимическими и морфологическими признаками дефицита железа, но не поддающаяся лечению препаратами железа. Установлено, что из ретикулоэндотелиальной системы, вовлеченной в патологический процесс, железо не переносится в плазму.

Метастазирование опухолей в костный мозг — чаще всего в костный мозг метастазирует нейробластома, реже ретинобластома и рабдомиосаркома, лимфосаркома. У 5 % больных лимфогранулематозом выявляют инфильтрацию в костный мозг [Уиллоуби М. Л., 1981]. Инфильтрацию костного мозга можно предполагать при лейкоэритробластной анемии, для которой характерно присутствие миелоцитов ядродержащих эритроидных клеток, ретикулоцитоза, и в поздней стадии — тромбоцитопении и нейтропении, то есть панцитопения. Лейкоэритробластная картина крови объясняется тем, что при инфильтрации костного мозга происходит экстрамедуллярный эритропоэз, в результате чего в периферическую кровь выбрасываются ранние миелоидные и эритроидные клетки. Несмотря

на то, что анемия обычно имеется, она может отсутствовать в ранней стадии.

Лечение анемии, помимо временного эффекта от трансфузии, мало успешно, если не удастся купировать основной процесс. Возможно применение эритропоэтина.

Дифференциальная диагностика анемий

Анемии — это самая распространенная и разнообразная по этиопатогенезу группа заболеваний крови у детей. Чаще всего у детей отмечаются дефицитные анемии, прежде всего, железодефицитные. Нередко в практической работе педиатра возникает необходимость диагностики, дифференциального диагноза и лечения больных гемолитическими анемиями, имеющими значительный удельный вес в структуре анемий детского возраста. Апластические анемии встречаются значительно реже, но являются наиболее злокачественными, требуют от врача специфических знаний. Нередко постепенное начало болезни, полиморфизм жалоб приводят к тому, что дети с анемией в течение определенного времени обращаются к педиатру. Это, естественно, требует хорошего знания дифференциально-диагностических критериев различных вариантов анемий.

Определенное значение в дифференциальной диагностике анемических состояний имеют анамнестические данные — возраст появления и скорость прогрессирования анемии; особенности течения беременности и периода новорожденное™, наличие профвредностей у родителей ребенка; характер диеты и жилищно-бытовых условий; наличие сопутствующих заболеваний, указания на прием лекарственных препаратов и так далее. Важна информация о наследствен-

ности — наличие у родителей и других родственников анемий, желтух, здоровье других детей в семье, наличие кровнородственных браков. Существенны результаты физикального обследования, а именно, обнаружение у ребенка, помимо общеанемических признаков, других клинических проявлений заболевания — отклонений физического и/или психомоторного развития, врожденных пороков развития, трофических изменений кожи и ее дериватов, иктеричности кожи и слизистых, лимфаденопатии, гепатомегалии, спленомегалии, неврологической симптоматики и так далее. В ряде случаев подсказкой в дифференциальной диагностике анемий является национальность ребенка.

Скрининговыми лабораторными дифференциально-диагностическими критериями при анемиях являются:

- цветовой показатель
- эритроцитарные индексы (MCV, MCH, RDW)
- уровень ретикулоцитов
- морфологические особенности эритроцитов в мазке периферической крови.

Как известно, в зависимости от величины цветового показателя, выделяют анемии нормохромные ($\text{ЦП} = 0,85-1,0$), гипохромные ($\text{ЦП} < 0,85$) и гиперхромные ($\text{ЦП} > 1,0$).

Нормохромными являются острая постгеморрагическая, апластические, наследственные (мембранопатии, ферментопатии, серповидно-клеточная анемия) и приобретенные гемолитические анемии; гиперхромными — мегалобластные анемии. Гипохромная анемия наблюдается при следующих заболеваниях и патологических состояниях:

1. Дефицит железа

2. Гемоглобинопатии:

- талассемия
- гемоглобин Köln
- гемоглобин Lepore
- гемоглобин H
- гемоглобин E

3. Нарушения синтеза гема, вызванные химическими соединениями (свинец, изониазид)

4. Сидероахрестические анемии
5. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели)
6. Хронические инфекции или воспалительные процессы
7. Легочный гемосидероз, включая синдром Гудпасчера
8. Гипо- или атрансферринемия
 - врожденная
 - приобретенная — заболевания печени, опухоли, белковая недостаточность, нефротический синдром
9. Врожденный дефицит переносчиков трансферрина
10. Врожденное нарушение метаболизма с накоплением железа в паренхиме печени
11. Дефицит меди
12. Злокачественные опухоли.

Диагностическое значение имеет сопоставление эритроцитарных индексов - MCV, MCH, RDW. Колебания эритроцитарных индексов при анемии представлены в табл. 45. Некоторые патологические состояния, различающиеся значением MCV (высокое, нормальное и низкое) и RDW (высокое — гетерогенная популяция и нормальное — гомогенная популяция) приведены в табл. 46.

Таблица 45

Колебания эритроцитарных индексов при анемии

Состояния	MCV	мен	менс
Норма	80-94	27-31	32-36
Нормоцитарная анемия	80-94	25-30	32-36
Макроцитарная анемия	95-150	30-50	32-42
Микроцитарная анемия	50-78	12-25	25-33

Ценным диагностическим критерием является количество ретикулоцитов. В зависимости от содержания ретикулоци-

тов выделяют гипо-арегенераторные анемии, норморегенераторные, гиперрегенераторные анемии. Необходимо помнить, что при адекватной регенерации эритроидных клеток в костном мозге количество ретикулоцитов в периферической крови прямо коррелирует со степенью анемизации, увеличиваясь на 8—10 % на каждую степень анемии. К группе гипо-арегенераторных анемий относятся апластические и мёгалобластические анемии; норморегенераторными являются железодефицитные, сидероахрестические и анемии при хронических заболеваниях; гиперрегенераторные — наследственные и приобретенные гемолитические анемии, острые постгеморрагические анемии. Использование MCV и количества ретикулоцитов в диагностике анемий представлено на схеме 9.

Определенную помощь в дифференциальной диагностике анемий оказывает изучение морфологических особенностей эритроцитов в мазке периферической крови. Изменения в эритроцитах при анемии касаются величины, формы, окраски и различных включений в них. Типичные для различных вариантов анемий морфологические особенности эритроцитов представлены в разделе «Общие сведения об анемиях».

Для дифференциальной диагностики анемий, помимо скрининговых лабораторных тестов, используют также специальные биохимические, иммунологические, морфологические методы исследования.

Самой частой анемией у детей является железодефицитная анемия. Железодефицитную анемию дифференцируют от других гипохромно-микроцитарных анемий: сидероахрестической (наследственной и приобретенной) и талассемии. Дифференциально-диагностические критерии при гипохромно-микроцитарных анемиях представлены в табл. 47.

Основные лабораторные признаки, характеризующие мегалобластные, апластические и гемолитические анемии, представлены в табл. 48.

В качестве иллюстрации приводим гемограммы больных, страдающих различными вариантами анемий (табл. 49).

Знание типичных особенностей различных вариантов анемий должно способствовать более ранней диагностике, и, соответственно, назначению оптимальной терапии.

Таблица 46

Классификация анемий по объёму клеток и степени анизоцитоза [Кузнецова Ю. В. и др., 1996]

MCV<80		MCV - N		MCV>95	
RDW<15	RDW>15	RDW<15	RDW>15	RDW<15	RDW>15
Микроциты гомогенные	Микроциты гетерогенные	Нормоциты гомогенные	Нормоциты гетерогенные	Макроциты гомогенные	Макроциты гетерогенные
Гетеро- зиготная талассемия Хронические заболевания	Дефицит желе- за Гемоглино- патия Н Промежуточ- ная талассемия Фрагментация эритроцитов	Норма Гемоглинопатия без анемии (AS, AC) Хронические заболе- вания Острая кровопотеря Гемолитические ане- мии (мембранопатии, энзимопатии) Лейкозы Химиотерапия	Ранняя стадия де- фицита железа, фолиевой кислоты, витамина В и Гемоглинопатии (SS, SC) Сидеробластные анемии Миелофиброз Полидефицитные анемии	Апластическая анемия Миелодиспласти- ческий синдром	Дефицит фолиевой кислоты, витамина В» Иммунные гемолитические анемии ХЛЛ с высоким лимфоцитозом

Дифференциально-диагностические критерии при гипохромно-микроцитарных анемиях

Показатели	Железодефицитная анемия	Сидероахрестическая анемия		Большая талассеми
		наследственная	приобретенная	
Средний объем эритроцита	Снижен	Снижен	Снижен	Снижен
Гистограмма распределения эритроцитов по объему	Расширено основание	Расширено основание	Расширено основание	Расширено основание
Количество ретикулоцитов	Нормальное	Нормальное	Нормальное	Резко увеличено, нормоциты в периферической крови
Морфология эритроцитов	Анизоцитоз Пойкилоцитоз Микроцитоз Анулоцитоз	Анизоцитоз Пойкилоцитоз Микроцитоз	Анизоцитоз Микроцитоз Мишеневидные клетки Базофильная зернистость в эритроцитах	Микроцитоз Мишеневидные клетки
Сывороточное железо	Снижено	Увеличено	Снижено или нормальное	Резко увеличено
ОЖСС	Увеличена	Снижена	Увеличена или N	Снижена
ЛЖСС	Увеличена	Снижена	Увеличена или N	Снижена

Окончание табл. 47

Показатели	Железодефицитная анемия	Сидероахрестическая анемия		Большая талассеми
		наследственная	приобретенная	
КН трансферрина железом	Снижен	Увеличен	Снижен или N	Увеличен
Уровень HbF	Нормальный	Нормальный	Нормальный	Увеличен
Уровень протопорфирина эр.	Увеличен	Резко увеличен	Увеличен	Нормальный
Костный мозг л/эр.	1:1–1:2	1:1–1:2	1:1–1:2	1:1–1:5
Железо костного мозга	Отсутствует	Увеличено	Снижено или N	Увеличено
Кольцевидные сидеробласты	Отсутствуют	Количество резко увеличено	Имеются	Имеются

W

Показатели	Мегалобластные анемии	Апластические анемии	Гемолитические анемии
ЦП	>1,0	0,85-1,0	0,85-1,0
Средний объем эритроцита	Увеличен	Увеличен	Нормальный
Гистограмма распределения эритроцитов по объему	Гетерогенный макроцитарный тип	Гомогенный макроцитарный тип	Гомогенный нормоцитарный тип
Количество ретикулоцитов	Снижено	Снижено или отсутствуют	Резко увеличено
Морфология эритроцитов	Макроцитоз, мегалоцитоз, базофильная зернистость эритроцитов, тельца Жолли, кольца Кебота, пылинки Вейденрейха, гиперсегментация ядф нейтрофилов	Анизоцитоз с тенденцией к макроцитозу Умеренный пойкилоцитоз	При мембранопатиях: анизомикросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз, акантоцитоз и т. д. При ферментопатиях: отсутствует. При гемоглобинопатиях: дрепатоцитоз, мишеневидные эритроциты
Количество тромбоцитов	Снижено	Нормальное или сниженное	Нормальное
Количество лейкоцитов	Снижено	Нормальное или сниженное, нейтропения	Нормальное или лейкоцитоз со сдвигом формулы влево
Костный мозг	Выраженная гиперплазия эритроидного ростка (Leu/Er 1:1-1:2). Мегалобластный тип кроветворения. Гигантские формы гранулоцитов, мегакариоцитов	Резкое снижение клеточности костного мозга, гипоплазия всех ростков кроветворения, увеличение числа лимфоидных элементов и клеток стромы	На высоте гемолитического криза выраженная гиперплазия эритроидного ростка (Leu/Er 1:2-1:3)

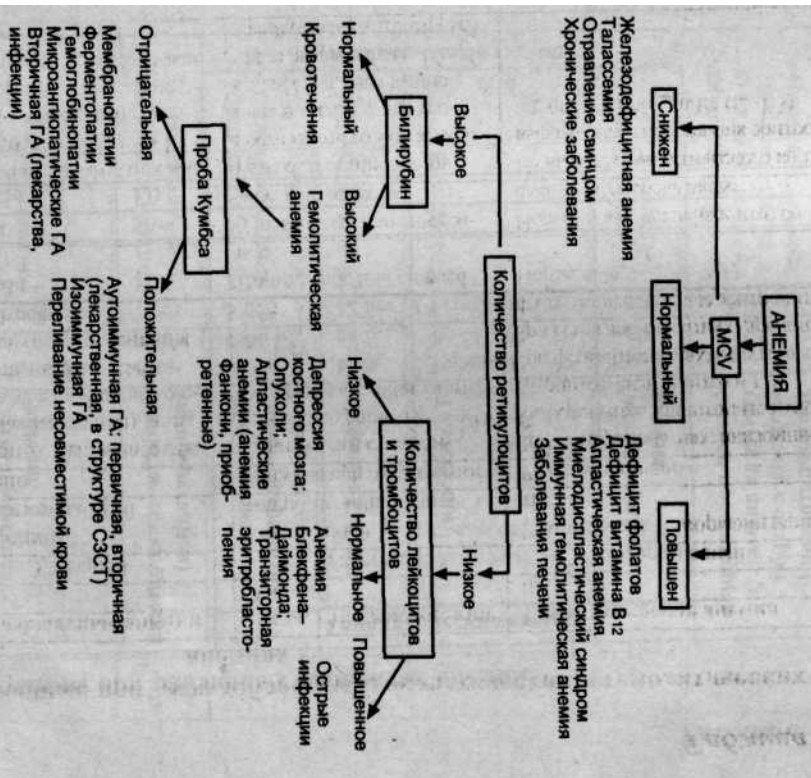


Схема 9. Использование МСV и количества ретикулоцитов для дифференциальной диагностики анемий [Lanzkowsky P., 2005].

Гемограммы при различных вариантах анемий

Показатели	Железодефицитная анемия	Сидероахрестическая анемия (приобретенная)	Мегалобластная анемия	Апластическая анемия (приобретенная)	Гемолитические анемии				Острая постгеморрагическая анемия (у больного с острой тромбоцитопенической пурпурой)
					Наследственный микросфероцитоз	Дефицит Г-6-ФД	Талассемия	Аутоиммунная анемия	
Больной	Руслан К.	Василий А.	Виктор Н.	Андрей М.	Вячеслав Б.	Елена Б.	Турал Ш.	Елена Т.	Иван Е.
Возраст	7 лет	2 года	11 лет	7 лет	5 лет	12 лет	4 года	12 лет	3 года
Эр, $\times 10^{12}/л$	3,69	4,0	1,84	1,5	2,14	2,7	1,84	1,7	2,37
Нв г/л	80	74	64	50	70	77	51	69	69
ЦП	0,72	0,6	1,14	1,0	1,0	0,85	0,7	0,91	0,9
Рц, ‰	10	6	2	1	210	330	40	150	56

Показатели	Желедефицитная анемия	Сидероахрестическая анемия (приобретенная)	Мегалобластная анемия	Апластическая анемия (приобретенная)	Гемолитические анемии				Острая постгеморрагическая анемия (у больного с острой тромбоцитопенической пурпурой)
					Наследственный микро-сфероцитоз	Дефицит Г-6-ФД	Талассемия	Аутоиммунная анемия	
Мор- фология эритро- цитов	Анизоци- тоз Пойкило- цитоз Микроци- тоз Гипохро- мия эритроци- тов	Анизо- цитоз Микро- цитоз Мишене- видные клетки Базо- фильная зерни- стость эритро- цитов	Анизоцитоз Макроцитоз Базофильная зернистость эритроцитов Тельца Жолли Кольца Кебота	Анизо- цитоз	Анизо- микро- сфероци- тоз		Мишеневидные эритроциты Анизоцитоз Макроциты Базофильная пунктация эритроцитов Тельца Жолли Полихромазия Нормоциты 180 : 100	Анизо- цитоз Поли- хро- ма- зия	Анизоцитоз
Тр, $\times 10^9$ /л	220	250	150	40	200	240	300	280	10
Л, $\times 10^9$ /л	6,0	7,4	3,8	2,9	8,0	6,0	50,0	5,7	14,2

Показатели	Железодофицитная анемия	Сидероахрестическая анемия (приобретённая)	Мегалобластная анемия	Апластическая анемия (приобретённая)	Гемолитические анемии				Острая постгеморагическая анемия (у больного с острым тромбоцитопенической пурпурой)
					Наследственный микросфероцитоз	Дефицит Г-6-ФД	Талассемия	Аутоиммунная	
Нейтрофилы, %:									
Метамиелоциты							1		
Палочкоядерные	4	1	1	1	1	7	7	4	8
Сегментоядерные	54	28	30	14	44	68	38	60	74
Эозинофилы, %	4	1	18	2	2	1	2	3	1
Базофилы, %	1	1	1	1		1	1	2	
Лимфоциты, %	25	59	46	64	44	18	42	27	14
Моноциты, %	12	10	4	18	9	5	10	5	3
Плазматические клетки, %									
СОЭ, мм/час	5	10	3	49	20	9	25	37	30
ДК по Дьюку, мин	3	2	4	7	2,5	3,5	2	3	>10

Список основной литературы

Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С. Апластическая анемия. - М- СПб.: Наука - Изд-во КН. - 1995. - 232 с.

Аграненко В. А. Современные подходы к переливанию эритроцитов и тромбоцитов у детей//Гематол. и трансфузиол. - 1996. — Х»2. - С. 41-43.

Анемии у детей/Под ред. В. И. Калиничевой. — Л.: Медицина, 1983. - 360 с.

Афанасьев Б. В., Алмазов В. А. Родоначальные клетветворные клетки человека. — Л.: Наука, 1985.— 204 с.

Ват В. Лечение тяжелой апластической анемии у детей: иммуносупрессия и гемопоэтические ростовые факторы // Гематол. и трансфузиол. - 1998. - №3. - С. 18-22.

Вахрамеева С. И., Денисова С. Н. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей // Рос. вести, перинат. и педиатр. — 1996. — №3. — С. 26-29.

Виллинг Т. Н., Болл С. Е., Тчерина Ж. Анемия Блекфсна — Даймопда: современные проблемы // Гематол. и трансфузиол. - 1998. - №3. - С. 15-18.

Владимирская Е. Б., Торубарова Н. А. Острые лейкозы и гипоплазии клетветворения у детей: кинетические и иммунологические механизмы. — М.: Медицина, 1985. — 208 с.

ВлахосА., ОлтерБ., БухананГ. и соавт. Регистр больных анемией Даймопда— Блекфеиа // Гематол. и трансфузиол. — 1998, №3. - С. 31.

Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Чертков И. Л. Современная схема клетветворения и возможные мишени гемобластозов // Тер. Арх. - 1981. - № 9. - С. 3-14.

Гематологические болезни у детей / Под ред. проф. М. П. Павловой. — Минск: «Высшйшая школа», 1996. — С. 22-114.

Гематология детского возраста / Под ред. Н. А. Алексеева. — СПб.: Гиппократ, 1998. - С. 122-236.

Дворецкий Л. И. Воробьев П.А. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. М.: Ньюдиамсд, 1994. - 24 с.

Дворецкий Л. И. Железодсфицитные анемии // Русский мед. журн. - 1997. - №19. - С. 1234-1242.

Зарубина Н. А. Анаболические стероиды и их основные свойства и клиническое применение // Сов. мед. — 1982. — № 5. —С. 83-88.

Идельсон Л. И., Дидковский Н. А. Ермильченко Г. В. Гемолитические анемии. — М.: Медицина, 1975. — 288 с.

Идельсон Л. И. Гипохромные анемии. — М.: Медицина, 1981. — 190 с.

Казакова Л. М., Макрушин И. М. Иммуитет при дефиците железа // Педиатрия. — 1992. — № 10-12. — С. 54-59.

Калиничева В. И. Анемии у новорожденных детей // Педиатрия. — 1984. — № 4. — С. 54-59.

Козловская Л. В., Николаев А. Ю. Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1984. — С. 109-141.

Кузнецова Ю. В., Ковригина Е. С., Токарев Ю. Н. Оценка эритроцитарных параметров автоматического анализа крови и их применение для диагностики анемий // Гематол. и трансфузиол. 1996. — № 5. — С. 44-47.

Малаховский Г. О. Е., Малеров Ф. К., Сарычева Е. Г. Легкая форма железодефицитной анемии и латентный дефицит железа — пограничные состояния у детей первых двух лет жизни // Педиатрия. — 1988. — № 3. — С. 27-34.

Марш Д. Патогенетические аспекты лечения апластической анемии // Гематол. и трансфузиол. — 1993. — № 6. — С. 3-6.

Марш Д. Новые представления о патогенезе анемии Фанкони // Гематол. и трансфузиол. — 1998 — № 3. — С. 29-30.

Масчан А. А., Богачева Н. Ю., Литвинов Д. В. и соавт. Трехростковые аплазии кроветворения у детей: диагностика и лечение // Рос. педиатр. журн. — 1998. — № 6. — С. 5-7.

Митерев Ю. Г., Воронина Л. Н. Желудочно-кишечные анемии и состояния (диагностика, лечение, профилактика) // Клин. мед. — 1992. — № 7-8. — С. 69-77.

Морозова В. Т. Гематологические исследования в диагностике заболеваний. // Клин. лаб. диагностика. — 1996. — № 6. — С. 3-7.

Наследственные анемии и гемоглобинопатии / Под ред. Ю. Н. Токарева, С. Р. Холлан, Х. Ф. Корраля-Альмонте. — М.: Медицина, 1983. — 336 с.

Никитин Д. О., Тиранова С. А., Петрова Э. М. Классификация и современная терапия приобретенных апластических анемий у детей // Гематол. и трансфузиол. — 1993. — № 1. — С. 15-19.

Никуличева В. И., Идельсон Л. И., Митерев Ю. Г. Железодефицитные анемии. — Уфа, 1993.

Ниссен К. Патология физиология апластической анемии // Гематол. и трансфузиол. — 1993. — № 1 — С. 7-10.

Ноздрюхина Л. Р., Нейко Е. М., Ванджура И. П. Микроэлементы и атеросклероз. — М.: Наука, 1985. — 220 с.

Напаян А. В., Панков Е. А., Папаян Л. П. Патогенетические механизмы развития гемолитико-уремического синдрома / В кн.: Клинико-лабораторная диагностика предтромбозов и тромботических состояний. — СПб., 1991. — С. 16-27.

Напаян А. В., Панков Е. А. Гемолитико-уремический синдром / В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. — СПб., 1997. — С. 625-636.

Педиатрия / Под ред. Р. Е. Бермана, В.К. Вогапа. Книга 7. — М.: Медицина, 1989. — С. 11-96.

Педиатрия / Под ред. Дж. Грефа. — М.: Практика. — 1997. — С. 621-668.

Петров В. Н. Физиология и патология обмена железа. — Л.: Медицина, 1982. — 224 с.

Пивник А. В., Идельсон Л. И., Кравченко С. К. и соавт. Применение циклоспорина А в лечении красноклеточной аплазии костного мозга и апластической анемии // Тер. арх. — 1992. — М° 7. — С. 74-77.

Пивнык А. В., Подберезин М. М., Кременецкая А. М. Клипико-гематологическая характеристика различных форм анемий // Гематол. и трансфузиол. — № 2. — С. 3-7.

Полищук Р. С., Скоропад Л. Л. К диагностике системной эпитс-лиопатии Имерслунд у детей // Педиатрия. — 1986. — № 9. — С. 57-59.

Резник Б. Я., Зубаренко А.В. Практическая гематология детского возраста. — Киев: Здоровья, 1989. — С. 319-391.

Ромашко О. О., Мороз Б. Б., Безин Г. И. К вопросу о механизме стимулирующего действия малых доз гидрокортизона на кроветворные стволовые клетки // Probl. гематол. — 1981. — № 2. — С. 19-22.

Руководство по гематологии: В 2 т./Под ред. А. И Воробьева. — М.: Медицина, 1985. — S16 с.

Румянцев А. Г., Аграненко В. А. Клиническая трансфузиология - М.: Медицина, 1997. — 680 с.

Рустамова М. С. Динамика изменения запасов железа в организме женщины в течение беременности // Вопр. охр. мат. — 1991. — № 1. — С. 50-54.

Самочатова Е. В., Потапова Ю. Е., Масчан А. А. и соавт. Анемия Фанкони: демографическая и клиническая характеристика по данным регистра НИИ детской гематологии Минздрава РФ // Гематол. и трансфузиол. — 1998. — № 3. — С. 32.

Семикина Е. Л., Торубатова Н. А., Яцик Г. В. и соавт. Редкие случаи врожденных анемий // Гематол. и трансфузиол. — 1998.— № 3. — С. 32.

Сергеева А. И., Султанова К. Ф., Левина А. А. и соавт. Показатели метаболизма железа у беременных женщин и детей раннего возраста // Гематол. и трансфузиол. — 1993. — № 9-10. — С. 30-33.

Сметанина Н. С., Токарев Ю. Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузке железом // Гематол. и трансфузиол. — 1999. — № 5. — С. 44-46.

Стародуб Н. Ф., Назаренко В. И. Гетерогенная система гемоглобина: структура, свойства, синтез, биологическая роль. — Киев: Наукова Думка, 1987. — 200 с.

Тетюхина Л. Н., Казакова Л. М. Профилактика дефицита железа как мера по ашжению заболеваемости детей // Педиатрия. — 1987.— № 4. — С. 72-73.

Ткач Ю. И. Лабораторная диагностика анемий с нарушением обмена железа // Лаб. дело. — 1990. — № 12. — С. 40-45.

Тур А. Ф., Шабалов Н. П. Кровь здоровых детей разных возрастов. — Л.: Медицина, 1970.

Уиллоуби М. Детская гематология. — М.: Медицина, 1981. — С. 20-338.

Чертков И. Л., Гуревич О. А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. — М.: Медицина, 1984. — 240 с.

Щабалин В. Н., Серова Л. Д. Клиническая иммуногематология. — Л.: Медицина, 1988. — 312 с.

Шабалов Н. П. Болезни системы крови / В кн.: Нсонатология, т. 2. — СПб.: Специальная литература, 1997. — С. 133-147.

Шиффман Ф. Патофизиология крови. М. — СПб.: Изд-во Бином — Невский Диалект, 2000. — С. 71-122.

Шишина Р. Н., Быкова И. А., Столникова В. Н. и соавт. Иммунокорректирующие препараты в терапии больных апластической анемией // Гематол. и трансфузиол. — 1999. — № 5. — С. 10-13.

Эммануэль В. Л., Лаевская Н. Д., Вавилова Т. В. Клиническая лабораторная диагностика. Гемограмма и коагулограмма. СПб.: Издательство СПбГМУ 1996. — 69 с.

Adams R. Lessons from the Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study // J. Child Neurol. — 2000. — Vol. 15. — P. 344-349.

Angelucci E., Brittenham G., Me barer* C. et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 327-331.

Baranski B., Young N. Hematologic consequences of viral infections // Hematol/Oncol. Clin. Amer. — 1987. — Vol. 1. — P. 594-597.

Beard J., Tobin B. Iron status and exercise // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 72, Suppl 2. — P. 594-597.

Bogen D., Duggan A., Dover G. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — Vol. 105. — P. 1254-1259.

Brodsky R., Sensenbrenner L., Jones R. Complete remission in severe aplastic anemia after high dose cyclophosphamide without bone marrow transplantation // Blood. — 1996. — Vol. 87. — P. 491-494.

Bunn H., Fergat B. Hemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. — Philadelphia: Saunders, 1986.

Camitta B., Donney K. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia: indications, agents, mechanisms and results // Amcr. J. Pediatr. Hematol. /Oncol. — 1990. — Vol. 12. — P. 411-424.

Cao A., Galanello R., Rosatelli M. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies // Baillieres Clin. Haematol. — 1998. — Vol. 11. — P. 215-238.

Cassinat B., Guardiola P., Chevret S. et al. Constitutive elevation of serum alpha-fetoprotein in Fanconi anemia // Blood. — 2000. — Vol. 96. — P. 859-863.

Champlin R., Ho W., Ninter S. et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia // Transplantation. — 1990. — Vol. 49. — P. 720-724.

Chanarin I. Management of megaloblastic anemia in the very young // Br. J. Haematol. - 1983. - Vol. 53 - P. 1-3.

Chanarin I. The megaloblastic anemia. — 3rd. ed. — Oxford: Blackwell, 1990.

Cherrick I., Karayalcin G., Lanzkowsky P. Transient erythroblastopenia of childhood // Amcr. J. Pediatr. Hematol/Oncol. — 1994. - Vol. 16. - P. 32-324.

Davies S., Cronin E., Gill M. et al. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research // Health Technol. Assess. - 2000. - Vol. 4. - № 3. - P. 1-99.

Diamond L., Wang W., Alter B. Congenital hypoplastic anemia // Adv. Pediatr. - 1976. - Vol. 22. - P. 349-533.

Doney K., Pepe M., Storb R. et al. Immunosuppressive therapy of aplastic anemia: results of a prospective, randomized trial of antithymocyte globulin (ATG), methylprednisolone and oxy-metholone to ATG, very high dose methylprednisolone and oxy-metholone // Blood. — 1992. — Vol. 79. - P. 2566-2571.

Facon F., Walter M., Finaux P. Et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin and androgens: a report on 33 patients // Ann. Haematol. - 1991. - Vol. 63. - P. 89-93.

Ferster A., Vermilen C., Cornu G. et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: pediatric clinical trial // Blood. — 1996. - Vol. 88. - P. 1960.

Frikhofen N., Lin J., Young N. Etiologic mechanisms of haematopoietic failure // Amcr. J. Pediatr. Hematol/On-col. — 1990. - Vol. 324. - P. 385-396.

Frikhofen N., Kaltwasser J., Schrezenmeier H. et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 12.— P. 1297-1304.

Fucharoen S., Winichagoon P., Piantakijagum A. Standardization on laboratory diagnosis of thalassemia and abnormal hemoglobin // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. - 1999. - Vol. 30, Suppl. 3. - P. 90-98.

Harmatz P., Butensky E., Quirolo K. et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy // Blood. - 2000. - Vol. 96. - P. 76-79.

Herberg S., Galon P., Polo-Lugue M. Epidemiology of iron deficiency // Rev. Prat. - 2000. - Vol. 50. - P. 957-960.

Hillery C., Du M., Wang W. et al. Hydroxyurea therapy decreases the in vitro adhesion of sickle erythrocytes to thrombospondin and laminin // Br. J. Haematol. - 1994. - Vol. 109. - P. 322-327.

Horan J., Lerner N. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1612-1613.

Glukman E., Esperou-Bourdeau H., Baruchell A. et al. Multicenter standardized study comparing cyclosporin A alone and antithymocyte globulin with prednisolone for treatment of severe aplastic anemia // Blood. - 1992. - Vol. 79. - P. 2540-2546.

Glukman E., Hows J. Bone Marrow Transplantation // Eds. S. J. Forman et al. - Boston, 1994. - P. 902-909.

Gore L., Lane P., Quinones R. et al. Successful cord blood stem cell transplantation for sickle cell anemia from HLA-identical sibling // *Blood*. - 1997. - Vol. 90. - P. 398 b.

Grousset E., Peristeri J., Kitra V. et al. Combined umbilical cord blood and bone marrow transplantation in the treatment of beta-thalassemia major // *Pediatr. Hematol/Oncol.* - 2000. - Vol. 17. - P. 307-314.

Harm I. M., Gibson B. E. S., Letsky E. A. Fetal and neonatal haematology. - London: Bailliere Tindall, 1991.

Hematology: Basic Principles and Practice / Eds R. H. Hoffman et al. - New York: Churchill Livingstone, 1995.

Hongeng S., Pakakasama S., Hathirat P. et al. Mismatched related cord blood transplantation in a severe thalassemia patient // *Bone Marrow Transplant.* - 2000. - Vol. 25. - P. 1322-1323.

Hoppe C., Vichinsky E., Qtirollo K. et al. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 with sickle cell disease // *J. Pediatr. Hematol/Oncol.* - 2000. - Vol. 22. - P. 330-334.

Ikeda K., Ida O., Kimoto K. et al. Predictors for the development of haemolytic uraemic syndrome with *Escherichia coli* O157: H7 infections: with focus on the day of illness // *Epidemiol. Infect.* - 2000. - Vol. 124. - P. 343-349.

Janov A., Leong T., Nathan D. et al. Diamond-Blackfan anemia: natural history and sequelae of treatment // *Medicine* - 1996. - Vol. 75. - P. 77-78.

Joneja H., Gardner F. Functional abnormal marrow stromal cell in aplastic anemia // *Expri. Hematol.* - 1985. - Vol. 13. - P. 194-197.

Khatib L., Williams J., Wang W. Outcome of moderate aplastic anemia in children // *Amer. J. Pediatr. Hematol/Oncol.* - 1994. - Vol. 16. - P. 80-85.

Kojima S., Fukuda M., Miyajimi Y. et al. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor // *Blood*. - 1991. - Vol. 77. - P. 937-961.

Kook H., Kim G., Kim H. et al. Rubella-associated aplastic anemia treated by syngeneic stem cell transplantations // *Am. J. Hematol.* - 2000. - Vol. 64. - P. 303-305.

Ladipo O. A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2000. - Vol. 72, Suppl 1. - P. 280 S - 290 S.

Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. - California: Academic Press, 2000.

Leonardo E., Ralfsky E., Griffith P. et al. Cyclosporine therapy of aplastic anemia, congenital and acquired red cell aplasia // *Br. J. Haematol.* - 1989. - Vol. 72. - P. 278-284.

Ley T., Griffith P., Nienhuis A. Transfusion hemosiderosis and chelation therapy // *Clin. Haematol.* - 1982. - Vol. 11. - P. 437-464.

Luzzatto L. G-6-PD deficiency and hemolytic anemia / In: Eds. Nathan D. G., Oski F. A. - Hematology of infancy and childhood. - Philadelphia: Saunders, 1993.

Mackenzie C., Manoharan A. Cyclosporin A in the treatment of aplastic anemia // *Am. J. Hematol.* — 1988. — Vol. 28. — P. 211-213.

Magin D., Chowdhury V. Aplastic crisis caused by parvovirus in two patients with hereditary stomatosis // *Br. J. Haematol.* — 1990. — Vol. 76. — P. 153-154.

MacMillan M., Auerbach A., Davies S. et al. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial // *Br. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 109. — P. 121-129.

Nathan D. G., Orkin S. H. Hematology of infancy and childhood. — Philadelphia: Saunders, 1998.

Nimer S., Golde D., Kwan K. In vitro production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia: possible mechanisms of action of antithymocyte globulin // *Blood.* — 1991. — Vol. 78. — P. 163-168.

Oski F. A. Iron deficiency in infancy and childhood // *N. Engl. J. Med.* — 1993 — Vol. 329 — P. 190-193.

Pakdeesuwan K., Wanachiwanawin W., Siripanyaphinyo U. et al. Immunophenotypic discrepancies between granulocytic and erythroid lineages in peripheral blood of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // *Eur. J. Haematol.* — 2000. — Vol. 65. — P. 8-16.

Pearson H. A. Sickle cell disease and its crisis / In: *Dickerman J. D., Lucey J. F., editors. Smith's the critically ill child.* — Philadelphia: Saunders, 1985. — P. 229.

Pizzuto J., Conte C., Ambiz R. Cyclophosphamide for aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 298. — P. 164-165.

Ribeiro M., Alloisio N., Almeida H. et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with the total absence of band 3 // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 1602-1604.

Rogers Z. Hydroxyurea therapy for diverse pediatric population with sickle cell disease // *Semin. Hematol.* — 1997. — Vol. 34. — P. 42.

Rosenblatt D. S. Inherited disorders of folate transport and metabolism / In: *Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease* — New York: McGraw-Hill, 1995.

Rosenfeld S., Young N. Viruses and bone marrow failure // *Blood Rev.* — 1991. — Vol. 5. — P. 71-77.

Scott J., Hillery C., Brow E. et al. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease // *J. Pediatr.* — 1996. — Vol. 128. — P. 820.

Setty B. N., Kulkarni S., Rao A. et al. Fetal hemoglobin in sickle cell disease: relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation // *Blood.* — 2000. — Vol. 96. — P. 1119-1124.

Shalev H., Tamary H., Shaft D. et al. Neonatal manifestations of congenital dyserythropoietic anemia type I // *J. Pediatr.* — 1997. — Vol. 131. — P. 95-97.

Socie G., Henry-Amar M., Bacigalupo A. et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329. — P. 1152-1157.

Stockman J., Ezekowitz A. Hematologic manifestation of systemic diseases / In: Nathan D., Orkin S., editors. Hematology of infancy and childhood. - Philadelphia: Saunders, 1998. - P. 1841-1891.

Toh B., Van Driel I., Gleeson P. Mechanisms of disease: pernicious anemia // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 337. - P. 1441-1448.

Torok-Storb B. Etiological mechanisms in immune-mediated aplastic anemia // Amer. J. Pediatr. Hematol/Oncol. - 1990. - Vol. 12. - P. 396-402.

Vadhan-Raj S., Buescher S., Broxmeyer H. et al. Stimulation of myelopoiesis in patients with aplastic anemia by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor// N. Engl. J. Med. - 1989. - Vol. 319. - P. 1628-1634.

Vermilyen C, Cornu G. Hematopoietic stem cell transplant for sickle cell anemia // Curr. Opin Hematol. - 1997. - Vol. 4. - P. 377.

Veys P. Umbilical cord blood transplantation in beta-thalassemia major // Pediatr. Hematol/Oncol. - 2000. - Vol. 14. - P. 281-283.

Vichinsky E., Neumayr L., Earles A. et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1855-1865.

Wickramasinghe S. N. Dyserythropoiesis and congenital dyserythropoietic anemias // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 98. — P. 785-797.

Wigfall D., Ware R., Burchinal M. et al. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease // J. Pediatr. - 2000. - Vol. 136. - P. 749-753.

Wong C, Jelacic S., Habeeb R. et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157 : H7 infections // N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1930-1936.

Yaster M., Kost-Byerli S., Maxwell L. The management of pain in sickle cell disease // Pediatr. Clin. North. Am. - 2000. - Vol. 47. - P. 699-710.

Young N. S. Alter B. P. Aplastic anemia acquired and inherited. — Philadelphia: Saunders, 1994.

Young N. S., Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia // N. Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336. - P. 1365-1372.

Zaroulis E., Zickerman K. A multicenter trial of antithymocyte globulin in aplastic anemia and related diseases // Blood. — 1988. — Vol. 72. - P. 1861-1869.

Zimmerhackl L. B. E. coli, antibiotics and the hemolytic-uremic syndrome//N. Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 342. - P. 1990-1991.

Zimmerman S., Ware R. Palpable splenomegaly in children with haemoglobin SC disease: haematological and clinical manifestations// Clin. Lab. Haematol. - 2000. - Vol. 22. - P. 145-150.

Papayan A. V., Zhukova L. Y.

Anemias in children

This particular manual contains latest information about common pathology in childhood — anemias of different origin. Hemopoiesis and erythropoiesis, normal values for peripheral blood cells measurement in different ages are given. The diagnostic work up of anemia, examination of red blood cells values and indices, and evaluation of automatic complete blood count is carefully described. All types of anemia consider to classification of are covered.

The manual consists of 15 chapters, and contains 2 pictures, 9 schemes and 49 tables.

The manual is intended for podiatrists, hematologists, and laboratory stuff.

CONTENTS

ABBREVIATION.....	10
CHAPTER 1.	
DESCRIPTION OF HEMOPOESIS.	
ERYTHROPOESIS. MORPHOLOGY, KINETIC, AND FUNCTIONS OF ERYTHROCYTES.....	13
ERYTHROPOIESIS.....	19
STRUCTURE, FUNCTION, AND TYPES OF HEMOGLOBIN. FEATURES OF HEMOGLOBIN'S BIOSYNTHESIS.....	27
CHAPTER 2.	
FEATURES OF LABORATORY VALUES OF THE PERIPHERIAL BLOOD CELLS IN CHILDHOOD.....	33
CHAPTER 3.	
INTRODUCTION TO THE ANEMIAS.	
CLASSIFICATION OF ANEMIA.....	45
LABORATORY METHODS OF EXAMINATION.....	49
CHAPTER 4.	
RED BLOOD CELLS PARAMETERS OF AUTOMATIC COMPLETE BLOOD COUNT.....	67
CHAPTER 5.	
ANEMIA DUE TO LOSS OF BLOOD (POSTHAEMORRHAGIC).....	73
ACUTE POSTHAEMORRHAGIC ANEMIA.....	73

CHRONIC POSTHAEMORRHAGIC ANEMIA.....	83
CHAPTER 6.	
IRON DEFICIENCY ANEMIA.....	89
CHAPTER 7	
SIDEROBLASTIC ANEMIA.....	127
CHAPTER 8.	
VITAMIN B ₁₂ DEFICIENCY ANEMIA.....	139
CHAPTER 9	
ANEMIA, CAUSED BY AN IMPAIRMENT OF DNA AND RNA SYNTHESIS (MEGALOBLASTIC ANEMIA).....	141
VITAMIN B ₁₂ DEFICIENCY ANEMIA.....	144
FOLIC ACID DEFICIENCY ANEMIA.....	159
CHAPTER 10.	
HEREDITARY DISERYTHROPOETIC ANEMIA.....	177
CHAPTER 11	
APLASTIC ANEMIA.....	185
CHAPTER 12	
HEMOLYTIC ANEMIA.....	233
STRUCTURE OF HEMOLYTIC ANEMIA.....	241
HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA.....	242
ACQUIRED HEMOLYTIC ANEMIA.....	293
CHAPTER 13	
ANEMIA OF PREMATURE INFANTS.....	343
CHAPTER 14.	
SYMPTOMATIC ANEMIA.....	351
CHAPTER 15.	
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA.....	359
BIBLIOGRAPHY.....	371

Об авторах



Альберт Вазгенович Папаян, заведующий кафедрой педиатрии № 2 СПбГПМА с курсом нефрологии ФУВ, главный детский нефролог Санкт-Петербурга, вице-президент Ассоциации детских нефрологов России, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН, член-корреспондент Нью-Йоркской академии наук, заслуженный деятель науки РФ.

В 1966 г. А. В. Папаян защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», за которую президиум АМН СССР присуждает ему премию имени академика М. С. Маслова. В 1974 г. — докторскую диссертацию на тему «Внутрисосудистое свертывание крови в патогенезе заболеваний почек у детей» (научный консультант — академик А. Ф. Тур). Свыше 25 лет плодотворной работы кафедры, руководимой профессором А. В. Папаяном, снискали ей авторитет одной из ведущих педиатрических кафедр страны. Чрезвычайно важное научно-практическое значение имеют работы А. В. Папаяна по изучению актуальных проблем детской нефрологии, гематологии, пульмонологии, иммунологии. А. В. Папаян — автор около 300 печатных работ, 10 монографий.



Жукова Лариса Юрьевна,
ассистент кафедры детских болез-
ней № 2 СПбГПМА, кандидат ме-
дицинских наук.

В 1995 г. защитила кандидатс-
^ку^ю диссертацию по теме «Состо-
яние сосудисто-тромбоцитарного
гемостаза при геморрагическом
васкулите у детей раннего возрас-
та». С 1995 г. работает на клини-
ческой базе кафедры — отделении
общей гематологии детской город-
ской больницы № 1, где осуществ-
ляет лечебную, учебную, научно-исследовательскую работу.
Л. Ю. Жукова — автор 25 печатных работ, опубликован-
ных в России и за рубежом.